

Requested Patent: EP0445796A2

Title: ACETIC ACID DERIVATIVES ;

Abstracted Patent: US5273982 ;

Publication Date: 1993-12-28 ;

Inventor(s):

WELLER THOMAS (CH); ALIG LEO (CH); MUELLER MARCEL (CH);  
EDENHOFER ALBRECHT (CH); TRZECIAK ARNOLD (DE) ;

Applicant(s): HOFFMANN LA ROCHE (US) ;

Application Number: US19910665110 19910305 ;

Priority Number(s):

CH19910000115 19910117; CH19910000192 19910123; CH19900000775  
19900309 ;

IPC Classification: A01N43/40 ; C07D207/00 ;

Equivalents:

ABSTRACT:

Acetic acid derivatives of formula  $H_2N(NH)C-X-Y-CO-Z-CH(Q_1)COOQ_2I$  and hydrates, solvates and physiologically acceptable salts thereof are useful to inhibit the binding of adhesive proteins to blood platelets and also to inhibit blood platelet aggregation and cell-cell adhesion.



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 445 796 A2**

⑫

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑪ Anmeldenummer: 91103462.7

⑫ Anmeldetag: 07.03.91

⑪ Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07K 5/06**, C07K 5/08,  
A61K 7/02, C07C 257/18,  
C07D 295/185, A61K 31/195,  
A61K 31/395, C07D 211/62,  
C07D 211/60, C07D 207/04,  
C07D 207/16

⑬ Priorität: 09.03.90 CH 775/90  
17.01.91 CH 115/91

⑭ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
11.09.91 Patentblatt 91/37

⑮ Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

⑰ Anmelder: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG  
Postfach 3255  
CH-4002 Basel(CH)

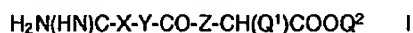
⑱ Erfinder: Alig, Leo, Dr.  
Liebrütlistrasse 32  
CH-4303 Kaiseraugst(CH)  
Erfinder: Edenhofer, Albrecht, Dr.  
Rudolf Wackernagelstrasse 35  
CH-4125 Riehen(CH)  
Erfinder: Müller, Marcel, Dr.  
Quellenweg 10  
CH-4402 Frenkendorf(CH)  
Erfinder: Trzeciak, Arnold  
Talstrasse 54  
W-7860 Schopfheim(DE)  
Erfinder: Weller, Thomas, Dr.  
Riehenring 71  
CH-4058 Basel(CH)

⑲ Vertreter: Lederer, Franz, Dr. et al  
Lederer, Keller & Riederer, Patentanwälte,  
Lucile-Grahn-Strasse 22  
W-8000 München 80(DE)

EP 0 445 796 A2

⑤ Essigsäurederivate.

⑥ Essigsäurederivate der Formel



worin X, Y, Z, Q<sup>1</sup> und Q<sup>2</sup> die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben, sowie Hydrate, Solvate und physiologisch verwendbare Salze davon haben die Bindung von adhäsiven Proteinen an Blutplättchen sowie die Blutplättchenaggregation und die Zell-Zell-Adhäsion hemmende Wirkung. Man stellt sie her durch Abspaltung von Schutzgruppen in entsprechenden Verbindungen mit Estergruppen und geschützten Amidinogruppen.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Essigsäurederivate, Verfahren zu deren Herstellung, pharmazeutische Präparate, die solche Verbindungen enthalten, sowie die Verwendung dieser Verbindungen bei der Herstellung pharmazeutischer Präparate.

Die Erfindung betrifft insbesondere Essigsäurederivate der Formel

5



worin

- 10  $\text{Q}^1$  Wasserstoff, Methyl oder Phenyl,  
 $\text{Q}^2$  Wasserstoff, Phenyl-nieder-alkyl oder unter physiologischen Bedingungen spaltbares nieder-Alkyl,  
 $\text{X}$  1,4-Phenylen, 2,5- oder 3,6-Pyridylen oder über das C-Atom in 4-Stellung an die Gruppe Y gebundenes 1,4-Piperidinylen,  
 $\text{Y}$  eine Gruppe der Formel

- 15  $-(\text{CH}_2)_{0-2}-\text{CONHCH}(\text{Q}^3)(\text{CH}_2)_{1-3}- \quad (\text{Y}^1)$   
 $-\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{Q}^4)- \quad (\text{Y}^2)$   
 $-(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_2- \quad (\text{Y}^3)$   
 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_3- \quad (\text{Y}^4)$

20



25

30



35

oder

40



45

- $\text{Q}^3$  Wasserstoff, Methyl, Phenyl,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{COO}$ -nieder-Alkyl,  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2-\text{COOH}$  oder  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_2-\text{COO}$ -nieder-Alkyl,  
 $\text{Q}^4$  Wasserstoff, Methyl oder Phenyl,  
 $\text{Z}$  eine 1,4-Piperazinyllengruppe, eine über das N-Atom in 1-Stellung an die CO-Gruppe gebundene 1,4-Piperidinyllengruppe oder eine Gruppe der Formel

50



55

- $\text{R}^1$  Wasserstoff, Methyl, Phenyl oder  $-\text{COO}$ -nieder-Alkyl,  
 $\text{R}^2$  der Rest einer über die Aminogruppe gebundenen  $\alpha$ -Aminocarbonsäure oder eines Esters oder Amids davon, oder eine Gruppe der Formel  $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-\text{Ar}$ , oder  $-\text{CO}-\text{R}^2$  eine gegebenenfalls mono- oder di-nieder-alkylierte Carbamoylgruppe oder eine

Pyrrolidinoyl- oder Piperidinoylgruppe.

Ar Phenyl oder durch nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, -COOH, -COO-nieder-Alkyl, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-COOH, O-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-COO-nieder-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONH-nieder-Alkyl, -CON(nieder-Alkyl)<sub>2</sub>, Pyrrolidinoyl oder Piperidinoyl substituiertes Phenyl ist,

5 sowie Hydrate oder Solvate und physiologisch verwendbare Salze davon.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung bezeichnet tBu t-Butyl, Boc t-Butoxycarbonyl, Z Benzyloxycarbonyl, Val L-Valyl, Phe L-Phenylalanyl, Ser L-Seryl, Gly Glycyl, Ala L-Alanyl, Asp L-α-Aspartyl, Leu L-Leucin, Tyr L-Tyrosin.

Der Ausdruck "nieder" bezeichnet Gruppen mit 1-6, vorzugsweise 1-4, C-Atomen. Beispiele von nieder-  
10 Alkylgruppen sind Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl und n-, s- oder t-Butyl. Beispiele von unter physiologischen Bedingungen spaltbaren nieder-Alkylgruppen sind primäre und sekundäre nieder-Alkylgruppen.

Beispiele von über die Aminogruppe gebundenen α-Aminocarbonsäureresten sind Val, Phe, Ser, Leu, Tyr und deren entsprechenden nieder-Alkyl- oder Phenyl-niederalkyl-ester, Amide und Mono- oder Di-niederalkyl-amide.

15 Die Verbindungen der Formel I können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann im Zuge des Herstellungsverfahrens erfolgen oder allmählich als Folge hygroskopischer Eigenschaften einer zunächst wasserfreien Verbindung der Formel I auftreten.

Beispiele von physiologisch verwendbaren Salzen der Verbindungen der Formel I sind Salze mit physiologisch verträglichen Mineralsäuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit  
20 organischen Säuren, wie Methansulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure oder Salicylsäure. Die Verbindungen der Formel I können auch Salze mit physiologisch verträglichen Basen bilden. Beispiele solcher Salze sind Alkalimetall-, Erdalkalimetall-, Ammonium- und Alkylammoniumsalze, wie das Na-, K-, Ca- oder Tetramethylammoniumsalz. Die Verbindungen der Formel I enthalten eine Amidinogruppe und können daher in Form von Zwitterionen vorliegen.

25 Die Verbindungen der Formel I, die ein oder mehrere asymmetrische C-Atome enthalten, können als Enantiomere, als Diastereomere oder als Gemische davon, z.B. als Racemate, vorliegen.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind diejenigen der Formel



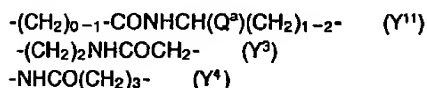
30

worin

X 1,4-Phenylen oder über das C-Atom in 4-Stellung an die Gruppe Y<sup>a</sup> gebundenes 1,4-Piperidinylen,

Y<sup>a</sup> eine Gruppe der Formel

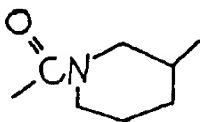
35



40

oder

45



(Y<sup>51</sup>)

50

Q<sup>a</sup> Wasserstoff oder Phenyl,

R<sup>11</sup> Wasserstoff oder -CO-R<sup>22</sup>,

R<sup>22</sup> der Rest einer über die Aminogruppe gebundenen α-Aminocarbonsäure oder eines Esters oder Amids davon, und

Q<sup>21</sup> Wasserstoff oder unter physiologischen Bedingungen spaltbares nieder-Alkyl ist.

In der Formel I ist Y vorzugsweise eine Gruppe der Formel Y<sup>1</sup>, insbesondere

55

-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-,

-CH<sub>2</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,

-CONHCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub>-,

-CONHCH(CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>-,  
 -CONHCH(COOH)CH<sub>2</sub>-oder  
 -CONHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.

5

In der Formel I ist Z vorzugsweise eine Gruppe der Formel -NHCH<sub>2</sub>-, -NHCH(CH<sub>3</sub>)-, -NHCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-, -NHCH(COO-Isobutyl)-, -NHCH(CO-Val)-, -NHCH(CO-Phe)-, -NHCH(CO-Tyr)-, -NHCH(CO-Ser-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -NHCH(CO-Leu-O-Isopropyl)-, -NHCH(CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>)-, -NHCH(CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-COOH)-, -NHCH(CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>2</sub>COOH)-, -NHCH(CONH<sub>2</sub>)- oder -NHCH(Pyrrolidinoyl)- ist.

10 Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind folgende:

N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin,  
 N-[N-[4-(p-Amidinobenzamido)butyryl]-L-α-aspartyl]-L-valin,  
 N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-β-alanin,  
 N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-L-leucinisopropylester,

15 N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-L-valin,  
 N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-3-(p-hydroxyphenyl)-L-alanin,  
 N-[N-[5-(p-Amidinobenzamido)valeryl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin,  
 N-[5-(p-Amidinobenzamido)valeryl]-L-α-asparaginsäureisobutylester,  
 N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-L-serinäthylester,

20 N-[N-[[(R)-1-(p-Amidinobenzoyl)-3-pyrrolidinyl]carbonyl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin und  
 N-[N-[N-[(5-Amidino-2-pyridyl)carbonyl]-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin.

Weitere Beispiele von Verbindungen der Formel I sind folgende:

N-[N-[N-(1-Amidino-4-piperidinyldicarbonyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin,  
 N-[N-[N-(p-Amidinophenylacetyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin,

25 N-[N-[4-(p-Amidinophenylcarbamoyl)butyryl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin,  
 N-[N-[(p-Amidinophenylcarbamoyl)acetyl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin,

rac-N-[1-(p-Amidinobenzoyl)-3-piperidinyldicarbonyl]-β-alanin,  
 N-[4-(p-Amidinobenzamido)butyryl]-β-alanin

30 N-[(DL)-N-(p-Amidinobenzoyl)-3-phenyl-β-alanyl]-β-alanin,  
 N,N'-[[[(S)-(p-Amidinobenzamido)äthylendicarbonyl]di-β-alanin],  
 N2-(p-Amidinobenzoyl)-N4-(2-carboxyäthyl)-L-asparagin,  
 N-[5-(p-Amidinobenzamido)valeryl]-β-alanin,

rac-N-[[1-[3-(1-Amidino-4-piperidinyldicarbonyl)-3-piperidinyldicarbonyl]-β-alanin],  
 N-[[[(S)-1-(p-Amidinobenzoyl)-2-pyrrolidinyl]acetyl]-β-alanin,

35 (S)-3-[[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]amino]-3-[(p-methoxyphenäthyl)carbamoyl]propionsäure,  
 N-[[[(R)-1-(p-Amidinobenzoyl)-3-pyrrolidinyl]carbonyl]-β-alanin,

N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-2-methyl-β-alanyl]-L-asparaginsäure-α-amid,  
 N-[N-[(p-Amidinophenyl)acetyl]-β-alanyl]-β-alanin,

40 rac-N-[[1-(p-Amidinophenyl)acetyl]-3-piperidinyldicarbonyl]-β-alaninbenzylester,  
 rac-N-[[1-(p-Amidinophenyl)acetyl]-3-piperidinyldicarbonyl]-β-alanin,

N-[N-[N-[3-(1-Amidino-4-piperidinyldicarbonyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin],  
 (S)-β-[[DL-N-(p-Amidinobenzoyl)-3-methyl-β-alanyl]amino]-γ-oxo-1-pyrrolidinbuttersäure,

DL-N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-3-methyl-β-alanin,  
 N-[DL-N-(p-Amidinobenzoyl)-2-phenyl-β-alanyl]-β-alanin,

45 DL-N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-2-methyl-β-alanin,  
 DL-N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-2-phenyl-β-alanin,

p-[2-[[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-amino]äthyl]benzoesäure,  
 DL-N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-3-phenyl-β-alanin,

[p-[2-[[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]amino]äthyl]phenoxy]essigsäure,  
 1-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-4-piperidinessigsäure,

50 4-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-1-piperazinessigsäure.

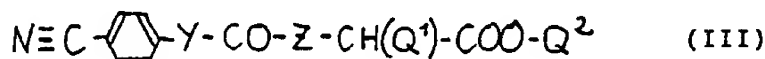
Die obigen Verbindungen können erfindungsgemäss dadurch erhalten werden, dass man aus einer Verbindung der Formel

55 X'-Y-CO-Z'-CH(Q')-COO-Q<sup>5</sup> II

worin

Q<sup>1</sup> und Y die weiter oben angegebene Bedeutung haben,

- X' in 4-Stellung durch eine gegebenenfalls geschützte Amidinogruppe substituiertes Phenyl oder 4-Piperidinyl ist, und  
 Z' bzw. Q<sup>5</sup> die gleiche Bedeutung wie weiter oben für Z bzw. Q<sup>2</sup> angegeben haben, zumindest eine Schutzgruppe abspaltet, oder  
 b) in einem Nitril der Formel



10

die Nitrilgruppe in die Amidinogruppe überführt, und gewünschtenfalls eine Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt oder ein Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Säure oder Base überführt.

- Beispiele von Schutzgruppen in den Verbindungen der Formel II sind Benzyl oder nieder-Alkylgruppen, wie t-Butyl, in den Estergruppen, wie Benzyl-OCO- bzw. t-Bu-OCO-, sowie Amidinoschutzgruppen, wie Z und Boc. Beispiele von geschützten Amidinogruppen sind -C(NH)NH-Z, -C(NH)NH-Boc und -C(N-Boc)-NH-Boc.

- Estergruppen lassen sich in an sich bekannter Weise abspalten, beispielsweise durch Verseifung mit einer Base, wie einem Alkalimetallhydroxyd, z.B. Natriumhydroxid, in einem Lösungsmittel, wie Methanol. Benzylester können durch Hydrierung in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators, wie Palladium auf Kohlenstoff (Pd/C) in einem Lösungsmittel, wie Methanol, Aethanol, Ameisensäure oder Essigsäure, bei einer Temperatur bis zu etwa 40 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur gespalten werden. Dabei wird gleichzeitig eine in der Gruppe X' enthaltene Amidinoschutzgruppe, wie Z, abgespalten.

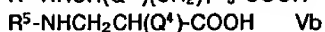
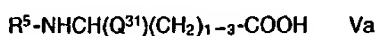
- Estergruppen, wie t-Butyl, bzw. Amidinoschutzgruppen, wie Boc, lassen sich z.B. mit einer Säure, wie Ameisensäure oder Trifluoressigsäure, gewünschtenfalls in einem Lösungsmittel, wie Dichlormethan, bei einer Temperatur bis zu 40 °C, vorzugsweise bei Raumtemperatur spalten.

- Die Verbindungen der Formel II sind neu und ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Ihre Herstellung kann ausgehend von bekannten Verbindungen nach an sich bekannten Methoden, z.B. wie nachstehend beschrieben, erfolgen.

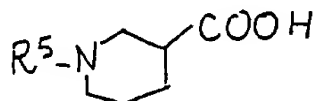
- So wird in einer ersten Stufe ein Amin der Formel



- mit einer Säure der Formel

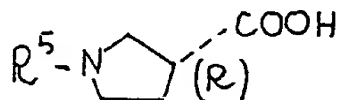


40



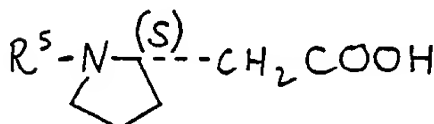
Vc

45



Vd

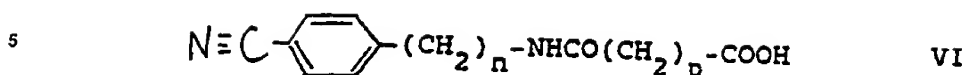
50



Ve

55

oder



worin

- 10  $\text{Q}^{22}$  eine leicht spaltbare Alkylgruppe,  
 $\text{Q}^{31}$  Wasserstoff, Methyl, Phenyl, -COO-nieder-Alkyl, oder -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COO-nieder-Alkyl,  
 $\text{R}^5$  eine Aminoschutzgruppe, wie Z oder Boc,

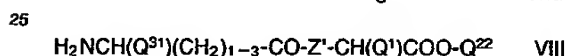
$n = 0$  und  $p = 3$  oder  $n = 2$  und  $p = 1$  sind,

unter Bildung einer Amidgruppe nach aus der Peptidchemie an sich bekannten Methoden gekuppelt.

- 15 So kann man die Kupplung von IV mit Va, Vb oder VI z.B. in Tetrahydrofuran (THF) bei -10 °C bis Raumtemperatur unter Argon in Gegenwart von O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat (HBTU) durchführen. Die Kupplung von IV mit Vc, Vd oder Ve wird z.B. so bewerkstelligt, dass man zunächst die Säure Vc, Vd oder Ve in THF mit Chlordimethoxytriazin und N-Methylmorpholin aktiviert und dann mit dem p-Toluolsulfonat des Amins IV und N-Methylmorpholin
- 20 umsetzt.

Aus dem so erhaltenen Reaktionsprodukt kann sodann eine darin enthaltene Aminoschutzgruppe  $\text{R}^5$  selektiv abgespalten werden, z.B. Z oder Boc wie oben beschrieben durch katalytische Hydrierung bzw. mittels Trifluoressigsäure.

Ein auf diese Weise z.B. ausgehend von IV und Va erhaltenes Amin der Formel



kann man dann mit 4-Cyanbenzoesäure oder 4-Cyanphenylessigsäure zu einem Nitril, z.B. einem solchen der Formel III, kuppeln, z.B. wie oben für die Kupplung von IV mit Va beschrieben.

- 30 Ein so erhaltenes Nitril oder ein durch Kupplung von IV und VI erhaltenes Nitril, kann man z.B. durch Umsetzung mit Schwefelwasserstoff und Triäthylamin in Pyridin zum Thioamid, Methylierung mit Methyljodid in Aceton und anschließende Umsetzung mit Ammoniumacetat in Methanol in eine Verbindung II überführen, in der  $\text{X}^1$  eine freie Amidinogruppe enthält. Analog lässt sich ein Nitril III in die entsprechende Verbindung der Formel I überführen.

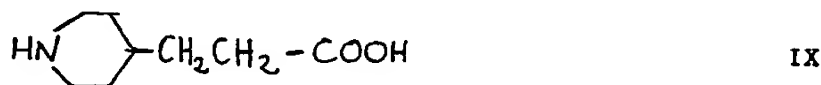
- 35 Ein Amin der obigen Formel VIII kann man auch z.B. mit 1-Amidino-4-piperidincarbonensäure, p-Amidinophenacetylchlorid oder p-Amidinobenzoylchlorid zu einer Verbindung II umsetzen, worin  $\text{X}^1$  1-Amidino-4-piperidinyll bzw. p-Amidinophenyl ist.

- Ein Amin der Formel VIII oder ein ausgehend von einer Verbindung der Formel IV und einer Säure einer der Formeln Va bis Ve erhaltenes Amin kann man ferner in Methylenechlorid und wässriger Natriumbicarbonatlösung mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschließend in Gegenwart von Natriumcarbonat mit Chlorameisensäurebenzylester bzw. mit Di-t-butyldicarbonat zu einer Verbindung der Formel II umsetzen, in der  $\text{X}^1$  durch Z bzw. Boc geschütztes p-Amidinophenyl ist.
- 40 Die Verbindungen der Formeln IV-VI sind bekannt oder in Analogie zu den bekannten Verbindungen bzw. wie in den nachstehenden Beispielen beschrieben herstellbar.

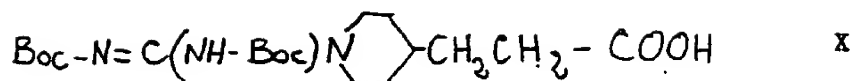
- 45 So kann man ein Nitril VI durch Kupplung des entsprechenden Amins der Formel  $\text{NCC}_6\text{H}_4(\text{CH}_2)_n - \text{NH}_2$  mit der entsprechenden Säure der Formel  $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_p - \text{COOQ}^{22}$ , z.B. analog zur Kupplung eines Amins IV mit einer Säure V, gefolgt durch Abspaltung der Estergruppe  $\text{Q}^{22}$  herstellen.

Zur Herstellung einer Verbindung der Formel II, worin  $\text{X}^1$  eine in 4-Stellung durch eine geschützte Amidinogruppe substituiertes 4-Piperidinyll ist, kann man zunächst eine Verbindung der Formel

50

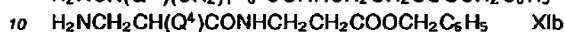


in t-Butanol und Natronlauge z.B. mit N,N'-Bis(t-butoxycarbonyl)-S-methylisothioharnstoff zu einer Verbindung der Formel

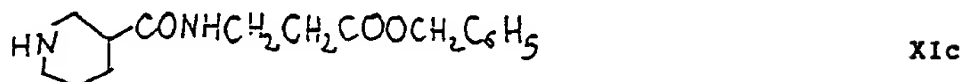


5

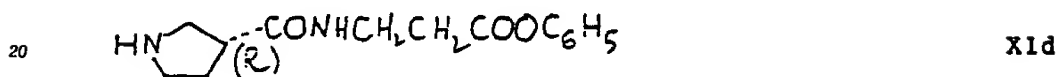
umsetzen und letztere dann z.B. mit einer Verbindung der Formel



10



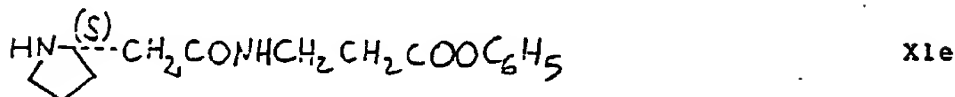
15



20

oder

25



30

worin

$\text{Q}^{31}$  Wasserstoff, Methyl, Phenyl, -COO-nieder-Alkyl oder -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COO-nieder-Alkyl ist, koppeln.

Eine Verbindung der Formel II, worin X' eine in 4-Stellung durch eine geschützte Amidinogruppe substituiertes Phenyl oder 4-Piperidinyl ist, lässt sich ferner durch Kopplung einer Säure der Formel X'-Y-COOH mit einem Amin der obigen Formel IV herstellen.

Die Verbindungen der Formel I, ihre Solvate und ihre Salze hemmen sowohl die Bindung von Fibrinogen, Fibronectin und des Willebrand-Faktors an den Fibrinogenrezeptor der Blutplättchen (Glykoprotein IIb/IIIa) als auch die Bindung derselben und weiterer adhäsiver Proteine, wie Vitronectin, Kollagen und Laminin, an die entsprechenden Rezeptoren auf der Oberfläche verschiedener Zelltypen. Die besagten Verbindungen beeinflussen somit Zell-Zell- und Zell-Matrix-Wechselwirkungen. Sie verhindern insbesondere die Entstehung von Blutplättchenthromben und können bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten wie Thrombose, Hirschlag, Herzinfarkt, Entzündung und Arteriosklerose verwendet werden. Ferner haben diese Verbindungen einen Effekt auf Tumorzellen, indem sie deren Metastasierung hemmen. Somit können sie auch als Antitumor-Mittel eingesetzt werden. Weiter können sie die Wundheilung beschleunigen.

Die Hemmung der Fibrinogenbindung an den Fibrinogenrezeptor, Glykoprotein IIb/IIIa, kann wie folgt nachgewiesen werden:

Das Glykoprotein IIb/IIIa wird aus Triton X-100 Extrakten von menschlichen Blutplättchen gewonnen und durch Lectin-Affinitätschromatographie (Analytical Biochemistry 151, 1985, 169-177) und Chromatographie an einer Arg-Gly-Asp-Ser-Affinitätssäule (Science 231, 1986, 1559-62) gereinigt. Das so erhaltene Rezeptorprotein wird an Mikrotiterplatten gebunden. Die spezifische Bindung von Fibrinogen an den immobilisierten Rezeptor wird mit Hilfe eines ELISA-Systems ("enzyme-linked immunosorbent assay") bestimmt. Die nachstehenden IC<sub>50</sub>-Werte entsprechen derjenigen Konzentration der Testsubstanz, welche benötigt wird, um die Bindung von Fibrinogen an den immobilisierten Rezeptor um 50% zu hemmen:

55



Produkt von										
5	Beispiel:	1	2	3	4	5	6	7		
<hr/>										
	IC <sub>50</sub> (µM)	0.0003	0.13	0.045	0.035	0.01	0.01	0.027		
<hr/>										
10										
<hr/>										
Produkt von										
15	Beispiel:									
<hr/>										
	8	9	10	11	18	25	28	31	38	39
<hr/>										
20	IC <sub>50</sub> (µM)									
<hr/>										
	0.10	0.005	0.022	0.0025	0.010	0.0067	0.005	0.0128	0.0036	0.0012
25										

Wie eingangs erwähnt, sind Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der Formel I, ein Solvat davon oder ein Salz davon, ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung, weiterhin auch ein Verfahren zur Herstellung derartiger Arzneimittel, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine oder mehrere der besagten Verbindungen und erwünschtenfalls einen oder mehrere andere therapeutisch wertvolle Stoffe in eine galenische Darreichungsform bringt. Die Arzneimittel können enteral, z.B. oral in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragées, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, oder rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder als Spray verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral, z.B. in Form von Injektionslösungen oder als Infusion, erfolgen.

Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatine kapseln kann der Wirkstoff mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Excipienten vermischt werden. Als solche Excipienten kann man für Tabletten, Dragées und Hartgelatine kapseln z.B. Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze, verwenden. Für Weichgelatine kapseln eignen sich als Excipienten z.B. vegetabile Öle, Wachse, Fette, halb feste und flüssige Polyole; je nach Beschaffenheit des Wirkstoffes sind jedoch bei Weichgelatine kapseln überhaupt keine Excipienten erforderlich. Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Excipienten z.B. Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker und Glukose, für Injektionslösungen eignen sich z.B. Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin und vegetabile Öle, und für Suppositorien eignen sich z.B. natürliche oder gehärtete Öle, Wachse, Fette und halbflüssige oder flüssige Polyole. Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien enthalten.

Für die Bekämpfung bzw. Verhütung der weiter oben genannten Krankheiten kann die Dosierung des Wirkstoffes innerhalb weiter Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte bei oraler Verabreichung eine Dosis von etwa 0,1 bis 20 mg/kg, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 4 mg/kg, pro Tag für den Erwachsenen angemessen sein, wobei aber die soeben angegebene obere Grenze auch überschritten werden kann, wenn sich dies als angezeigt erweisen sollte.

#### 55 Beispiel 1

Zu einer Suspension von 100 mg N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-t-butylester-hydrojodid in 10 ml Dichlormethan gibt man 15 ml Trifluoressigsäure. Nach 3

Stunden bei Raumtemperatur werden die Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand mit Aether zur Kristallisation gebracht. Nach Umkristallisation aus Methanol/Essigester erhält man 32 mg des Trifluoracetats von N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin, Smp. 216-220 °C (Zersetzung).

5 Das Ausgangsmaterial kann man wie folgt herstellen:

a) Zu einer Lösung von 446 mg Z-β-Ala-OH und 785 mg H-Asp(O-tBu)-Phe-O-tBu (gewonnen aus der Kondensation von Z-Asp(O-tBu)-OH mit H-Phe-O-tBu gefolgt von Hydrogenolyse) in 15 ml THF gibt man unter Argon bei 0 °C 834 mg HBTU und 0,24 ml N-Methylmorpholin. Nach 5 Stunden wird eingeeengt und der Rückstand auf Essigester/5% NaHCO<sub>3</sub> verteilt. Man wäscht mit Wasser und 1M KH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Die organischen Extrakte werden getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird aus Essigester/Diisopropyläther umkristallisiert, wobei man 592 mg Z-β-Ala-Asp(O-tBu)-Phe-O-tBu, Smp. 138-139 °C erhält.

b) Durch katalytische Hydrierung der Vorstufe (550 mg) in Aethanol in Gegenwart von 10% Pd/C erhält man nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Methanol 4:1→1:1 417 mg H-β-Ala-Asp(O-tBu)-Phe-O-tBu, MS: 464 (M+H)<sup>+</sup>.

c) Durch Kupplung von 350 mg des Produkts von b) mit 125 mg 4-Cyanobenzoessäure auf die in Beispiel 1a) beschriebene Weise isoliert man nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester 293 mg N-[3-(t-Butoxycarbonyl)-N-[N-(p-cyanobenzoyl)-β-alanyl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-t-butylester, Smp. 74-76 °C.

d) Eine Lösung von 270 mg der Vorstufe in Pyridin/Triäthylamin 15:1 wird mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Nach 24 Stunden werden die Lösungsmittel entfernt und der Rückstand auf Essigester/5% NaHCO<sub>3</sub> verteilt. Die organischen Extrakte werden mit Wasser und mit 1M Kaliumhydrogensulfatlösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Nach Chromatographie des Rückstandes an Kieselgel mit Essigester gefolgt von Umkristallisation aus Hexan erhält man 230 mg N-[3-(t-Butoxycarbonyl)-N-[N-(p-thiocarbamoylbzoyl)-β-alanyl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-t-butylester, Smp. 101-103 °C.

e) Zu einer Lösung von 200 mg der Vorstufe in 15 ml Aceton gibt man 2 ml Methyljodid. Nach 3 Stunden bei Siedetemperatur lässt man auf Raumtemperatur abkühlen und fällt das Produkt durch Zugabe von Diäthyläther aus. Man erhält 226 mg N-[3-(t-Butoxycarbonyl)-N-[N-[p-[1-(methylthio)-formimidoyl]benzoyl]-β-alanyl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-t-butylester-hydrojodid, Smp. 139-140 °C.

f) Zu einer Lösung von 160 mg der Vorstufe in 10 ml Methanol gibt man 32 mg Ammoniumacetat. Das Reaktionsgemisch wird 4 Stunden bei Siedetemperatur gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung filtriert, eingeeengt und mit Diäthyläther versetzt. Das ausgefallene Produkt wird abfiltriert und getrocknet. Man erhält 135 mg Hydrojodid von N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-t-butylester, Smp. 162-163 °C.

### 35 Beispiel 2

Aus 60 mg N-[N-[N-(1-Amidino-4-piperidinyldicarbonyl)-β-alanyl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-t-butylester erhält man durch Behandlung mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid wie in Beispiel 1 beschrieben nach Kristallisation aus Methanol/Diäthyläther 26 mg N-[N-[N-(1-Amidino-4-piperidinyldicarbonyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin-trifluoracetat (2:3), Smp. 127-130 °C.

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt:

Die Kupplung von 86 mg 1-Amidino-4-piperidincarbonsäure (Belg. Pat. 893.282, Nippon Chemiphar Co. Ltd.) mit 119 mg H-β-Ala-Asp(O-tBu)-Phe-O-tBu (Beispiel 1b) in Dioxan in Gegenwart von 58 mg Pyridiniumhydrochlorid auf die in Beispiel 1a) beschriebene Weise liefert nach Chromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol 1:1 71 mg N-[N-[N-(1-Amidino-4-piperidinyldicarbonyl)-β-alanyl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanyl-t-butylester, MS: 617 (M+H)<sup>+</sup>.

### Beispiel 3

50 Aus 50 mg N-[N-[N-(p-Amidinophenylacetyl)-β-alanyl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-t-butylester-hydrojodid erhält man durch Behandlung mit Trifluoressigsäure wie in Beispiel 1 beschrieben 36 mg des Trifluoracetats von N-[N-[N-(p-Amidinophenylacetyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin, Smp. 218-220 °C (aus Diäthyläther).

Das Ausgangsmaterial kann man wie folgt herstellen:

55 a) Durch Kupplung von 142 mg 4-Cyanophenyllessigsäure mit 371 mg H-β-Ala-Asp(O-tBu)-Phe-O-tBu (Beispiel 1b) erhält man auf die in Beispiel 1a) beschriebene Weise nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester/Methanol 250 mg N-[N-[N-(p-Cyanophenylacetyl)-β-alanyl]-3-t-butoxycarbonyl-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-t-butylester, Smp. 93-94 °C.

b) Die Thionierung von 230 mg der Vorstufe wie in Beispiel 1d) beschrieben liefert nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester 160 mg N-[N-[N-(p-Thiocarbamoyl)phenylacetyl]- $\beta$ -alanyl]-3-t-butoxycarbonyl-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-t-butylester, MS: 607 (M + H)<sup>+</sup>.

c) Die Methylierung von 120 mg der Vorstufe analog Beispiel 1e) ergibt nach Kristallisation 100 mg N-[N-[N-(p-Methylthioformimidoyl)phenylacetyl]- $\beta$ -alanyl]-3-t-butoxycarbonyl-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-t-butylester-hydrojodid, Smp. 103-104 °C (Aceton/Diäthyläther).

d) Die Umsetzung von 90 mg der Vorstufe mit Ammoniumacetat wie in Beispiel 1f) beschrieben ergibt 62 mg N-[N-[N-(p-Amidinophenylacetyl)- $\beta$ -alanyl]-3-t-butoxycarbonyl-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-t-butylester-hydrojodid, Smp. 152 °C (Methanol/Diäthyläther).

10

#### Beispiel 4

Durch Behandlung von 55 mg N-[N-[4-(p-Amidinophenylcarbamoyl)butyryl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-t-butylester-hydrojodid mit Trifluoressigsäure wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man nach Kristallisation aus Äthanol/Diäthyläther 31 mg N-[N-[4-(p-Amidinophenylcarbamoyl)butyryl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-3-phenyl-L-alanin-trifluoacetat (5:4), Smp. 159-161 °C.

Das Ausgangsmaterial kann man wie folgt herstellen:

a) Durch Kupplung von 1,18 g 4-Aminobenzonitril mit 1,25 ml Monomethylglutarat wie in Beispiel 1a) beschrieben erhält man nach Umkristallisation aus Essigester 1,83 g Methyl 4-[(p-cyanophenyl)-carbamoyl]butyrat, Smp. 126-127 °C.

b) Zu einer Lösung von 1 g der Vorstufe in 10 ml Methanol gibt man 6 ml 1N Natronlauge. Nach 7 Stunden wird das Reaktionsgemisch eingeeengt, mit Essigester extrahiert und dann mit 1N Salzsäure neutralisiert. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 575 mg 4-[(p-Cyanophenyl)carbamoyl]buttersäure, Smp. 200-201 °C.

c) Durch Kupplung von 464 mg der Vorstufe mit 863 mg H-Asp(O-tBu)-Phe-O-tBu wie in Beispiel 1a) beschrieben erhält man nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester und anschliessendem Verrühren in Hexan 701 mg N-[3-(t-Butoxycarbonyl)-N-[4-(p-cyanophenylcarbamoyl)butyryl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-t-butylester, Smp. 64-66 °C.

d) Die Umsetzung von 350 mg der Vorstufe mit Schwefelwasserstoff in Analogie zu Beispiel 1d) liefert nach Umkristallisation aus Essigester 304 mg N-[3-(t-Butoxycarbonyl)-N-[4-(p-thiocarbamoyl)phenyl]-butyryl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-t-butylester, Smp. 178-179 °C.

e) Die Methylierung von 150 mg der Vorstufe in Analogie zu Beispiel 1e) ergibt nach Kristallisation mit Diäthyläther 175 mg N-[3-(t-Butoxycarbonyl)-N-[4-[[p-[1-(methylthio)formimidoyl]phenyl]carbamoyl]-butyryl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-t-butylester-hydrojodid (1:1), Smp. 127-128 °C.

f) Aus 90 mg der Vorstufe erhält man in Analogie zu Beispiel 1f) 60 mg N-[N-[4-(p-Amidinophenylcarbamoyl)butyryl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-t-butylester-hydrojodid, Smp. 130-132 °C.

#### Beispiel 5

Die Umsetzung von 100 mg N-[N-[(p-Amidinophenäthylcarbamoyl)acetyl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-t-butylester-hydrojodid mit Trifluoressigsäure wie in Beispiel 1 beschrieben ergibt nach Kristallisation mit Diäthyläther 69 mg N-[N-[(p-Amidinophenäthylcarbamoyl)acetyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-3-phenyl-L-alanin-trifluoacetat, Smp. 141-143 °C.

Das Ausgangsmaterial kann man wie folgt herstellen:

a) Aus 876 mg p-Cyanohydrozimtsäure (Pharmazie 28, 1973, 724) erhält man nach bekannter Reaktionssequenz (Organic Synthesis 51, 1971, 48) 370 mg p-(2-Aminoäthyl)benzonitril, MS: 147 (M + H)<sup>+</sup>.

b) Zu einer Lösung von 731 mg p-(2-Aminoäthyl)benzonitril und 1,39 ml Triäthylamin in 10 ml THF tropft man bei -10 °C eine Lösung von 0,59 ml Malonsäurechloridmethylester in 5 ml THF zu. Dann lässt man auf Raumtemperatur aufwärmen, giesst auf Eiswasser und stellt mit 1N Salzsäure auf pH 2. Das THF wird abgedampft und die wässrigen Extrakte mit Essigester extrahiert. Nach Trocknen und Einengen erhält man 380 mg Methyl-(p-cyanophenäthyl)malonamat, Smp. 125 °C.

c) Analog Beispiel 4b) ergibt die Verseifung von 750 mg des Produkts von b) 365 mg N-(p-Cyanophenäthyl)malonaminsäure, Smp. 137-139 °C.

d) Analog Beispiel 1a) gewinnt man durch Kupplung von 300 mg der Vorstufe mit 507 mg H-Asp(O-tBu)-Phe-O-tBu nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester 352 mg N-[3-(t-Butoxycarbonyl)-N-[(p-cyanophenäthylcarbamoyl)acetyl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin-t-butylester, MS: 607 (M + H)<sup>+</sup>.

e) Analog Beispiel 1d), e) und f) liefert dieselbe Reaktionssequenz mit 380 mg des Produkts von d) nach Kristallisation mit Diisopropyläther 152 mg N-[N-[(p-Amidinophenäthylcarbamoyl)acetyl]-3-(t-butox-

ycarbonyl)-L-alanyl]-3-phenyl-L-alanin -t-butylester-hydrojodid, Smp. 91-93 ° C (Zersetzung).

#### Beispiel 6

5 Aus 200 mg N-[N-[4-(p-Amidinobenzamido)butyryl]-3-(t-butoxycarbonyl) -L-alanyl]-L-valin-t-butylester-hydrojodid erhält man in Analogie zu Beispiel 1 nach Umkristallisation aus Äthanol/Diäthyläther 119 mg des Trifluoracetats von N-[N-[4-(p-Amidinobenzamido)butyryl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-L-valin, Smp. 174 ° C (Zersetzung).

Das Ausgangsmaterial kann man wie folgt herstellen:

- 10 a) Durch Kupplung von 783 mg Z-4-Aminobuttersäure mit 1 g H-Asp(O-tBu)-Val-O-tBu (gewonnen aus der Kondensation von Z-Asp(O-tBu)-OH mit H-Val-O-tBu gefolgt von Hydrogenolyse) wie in Beispiel 1a) beschrieben erhält man nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester und Kristallisation mit Hexan 1,17 g N-[N-[4-[1-(Benzyloxy)formamido]butyramido] -3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-L-valin-t-butylester, Smp. 64-65 ° C.
- 15 b) Die Hydrogenolyse von 1,1 g des Produktes der Vorstufe analog zu Beispiel 1b) ergibt 1 g N-[N-(4-Aminobutyryl)-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-L-valin-t-butylester, Smp. 99-100 ° C.
- c) Zu einer Lösung von 324 mg 4-Cyanbenzoesäure, 352 mg 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin und 0,24 ml N-Methylmorpholin in 10 ml Dimethylformamid gibt man nach 2 Stunden bei 0 ° C eine Lösung von 859 mg des Produktes von b). Man lässt auf Raumtemperatur aufwärmen und erhält nach
- 20 Aufarbeitung wie in Beispiel 1d) und nach Chromatographie an Kieselgel mit Essigester 772 mg N-[N-[4-(p-Cyanobenzamido)butyryl]-3-(t-butoxycarbonyl) -L-alanyl]-L-valin-t-butylester, MS: 559 (M + H) .
- d) Unterwirft man 760 mg des Produktes von c) derselben Reaktionsfolge wie in den Beispielen 1d), e) und f) beschrieben, so erhält man nach Kristallisation mit Diisopropyläther 444 mg N-[N-[4-(p-Amidinobenzamido)butyryl]-3-(t-butoxycarbonyl) -L-alanyl]-L-valin-t-butylester-hydrojodid, Smp. 105-107 ° C
- 25 (Zersetzung).

#### Beispiel 7

1,09 g rac-N-1-[[[p-[N-(Benzyloxycarbonyl)amidino]benzoyl] -3-piperidinyl]carbonyl]- $\beta$ -alaninbenzylester und 0,25 g Pd/C werden in 20 ml Essigsäure unter Wasserstoff gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und eingedampft. Der Niederschlag wird in Methanol suspendiert, mit Ammoniak auf pH 8 eingestellt und gerührt, dann abgenutscht, mit Methanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 530 mg rac-N-[[1-(p-Amidinobenzoyl)-3-piperidinyl]-carbonyl]- $\beta$ -alanin in Form des Hydrates (2:1), Smp. >265 ° C, MS: 347 (96, M + H).

35 Das Ausgangsmaterial kann man wie folgt herstellen:

- a) rac-N-(t-Butoxycarbonyl)piperidin-3-carbonsäure (Can. J. Physiol. Pharmacol. 57, 1979, 763) wird in THF mit Chlordimethoxytriazin und N-Methylmorpholin aktiviert und dann mit  $\beta$ -Alaninbenzylester-p-toluolsulfonat (J. Org. Chem. 17, 1952, 1564) und N-Methylmorpholin zu rac-N-[[1-(t-Butoxycarbonyl)-3-piperidinyl]carbonyl]- $\beta$ -alaninbenzylester, Smp. 57-59 ° C, gekoppelt.
- 40 b) Durch Spaltung mit Trifluoressigsäure erhält man daraus das Trifluoracetat des rac-(3-Piperidinylcarbonyl)- $\beta$ -alaninbenzylesters.
- c) Dieses wird in Methylenchlorid/wässriger Natriumbicarbonatlösung mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend in Gegenwart von Natriumcarbonat mit Chlorameisensäurebenzylester zu rac-N-1-[[[p-[N-(Benzyloxycarbonyl)amidino]benzoyl] -3-piperidinyl]carbonyl]- $\beta$ -alaninbenzylester umgesetzt, MS: 571
- 45 (10, M + H).

#### Beispiel 8

512 mg N-[4-[p-[N-(Benzyloxycarbonyl)amidino]benzamido]butyryl] - $\beta$ -alaninbenzylester und 170 mg Pd/C werden in 10 ml Essigsäure unter Wasserstoff gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser suspendiert, mit Ammoniak auf pH 7 eingestellt, abgenutscht, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 239 mg N-[4-(p-Amidinobenzamido)butyryl]- $\beta$ -alanin, Smp. >250 ° C, MS: 321 (12, M + H).

Das Ausgangsmaterial kann man wie folgt herstellen:

- 55 a) 4-(t-Butoxycarbonylamino)buttersäure wird mit Chlordimethoxytriazin und N-Methylmorpholin in THF aktiviert und mit  $\beta$ -Alaninbenzylester-p-toluolsulfonat in Gegenwart von N-Methylmorpholin zu N-[4-(1-t-Butoxyformamido)butyryl] - $\beta$ -alaninbenzylester, Smp. 54-55 ° C, umgesetzt.
- b) In Trifluoressigsäure erhält man daraus das Trifluoracetat des N-(4-Aminobutyryl)- $\beta$ -alaninbenzyle-

sters.

c) Letzteres wird in Methylenchlorid/Wasser/Natriumhydrogencarbonat mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend in Gegenwart von Natriumcarbonat mit Chlorameisensäurebenzylester zu N-[4-[p-[N-(Benzyloxycarbonyl)amidino]benzamido]butyryl]- $\beta$ -alaninbenzylester, Smp. 173-183 °C, umgesetzt.

5

#### Beispiel 9

Analog Beispiel 8 erhält man aus N-[N-[p-[N-(Benzyloxycarbonyl)amidino]benzoyl]- $\beta$ -alanyl]- $\beta$ -alaninbenzylester das N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]- $\beta$ -alanin, Smp. >250 °C, MS: 307 (6, M + H), in Form des Hydrates (2:1).

10

Das Ausgangsmaterial kann man wie folgt herstellen:

a) N-(t-Butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanin und  $\beta$ -Alaninbenzylester werden analog obiger Beispiele zu N-[N-(t-Butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanyl]- $\beta$ -alaninbenzylester gekoppelt, Smp. 84-85 °C.

b) In Trifluoressigsäure erhält man daraus das Trifluoracetat des ( $\beta$ -Alanyl)- $\beta$ -alaninbenzylesters.

15

c) Dieses wird mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend mit Chlorameisensäurebenzylester zu N-[N-[p-[N-(Benzyloxycarbonyl)amidino]benzoyl]- $\beta$ -alanyl]- $\beta$ -alaninbenzylester, Smp. 165-166 °C, umgesetzt.

#### Beispiel 10

20

In Analogie zu Beispiel 8 erhält man aus N-[(DL)-N-[p-[N-(Benzyloxycarbonyl)amidino]benzoyl]-3-phenyl]- $\beta$ -alanyl]- $\beta$ -alaninbenzylester das N-[(DL)-N-(p-Amidinobenzoyl)-3-phenyl]- $\beta$ -alanyl]- $\beta$ -alanin als Hydrat (3:1), Smp. >250 °C, MS: 383 (62, M + H).

Das Ausgangsmaterial kann man wie folgt herstellen:

25

a) DL-N-(t-Butoxycarbonyl)-3-phenyl- $\beta$ -alanin und  $\beta$ -Alaninbenzylester werden analog obiger Beispiele zu N-[(DL)-N-(t-Butoxycarbonyl)-3-phenyl]- $\beta$ -alanyl]- $\beta$ -alaninbenzylester, Smp. 143-144 °C, gekoppelt.

b) In Trifluoressigsäure erhält man daraus das Trifluoracetat des [(DL)-3-Phenyl]- $\beta$ -alanyl]- $\beta$ -alaninbenzylesters.

30

c) Dieses wird mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend mit Chlorameisensäurebenzylester zu N-[(DL)-N-[p-[N-(Benzyloxycarbonyl)amidino]benzoyl]-3-phenyl]- $\beta$ -alanyl]- $\beta$ -alaninbenzylester, Smp. 187-189 °C, umgesetzt.

#### Beispiel 11

443 mg N-[3-[(Benzyloxy)carbonyl]-N-[5-[p-[N-[(benzyloxy)carbonyl]amidino]benzamido]valeryl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alaninbenzylester und 111 mg Pd/C werden in 9 ml Essigsäure 3 1/2 Stunden unter Wasserstoffgas gerührt. Die Lösung wird filtriert, eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung wieder eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser verrührt, abgenutscht und getrocknet. Man erhält 246 mg N-[N-[5-(p-Amidinobenzamido)valeryl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-3-phenyl-L-alanin, Smp. 241 °C, als Hydrat (1:2).

40

Der Ausgangsester, Smp. 169-171 °C, kann wie folgt hergestellt werden:

a) N-(t-Butoxycarbonyl)-L-asparaginsäure-4-benzylester wird mit 3-Phenyl-L-alaninbenzylester zu N-[3-[(Benzyloxy)carbonyl]-N-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-phenyl-L-alaninbenzylester, Smp. 93-94 °C, gekoppelt.

45

b) Dieser wird mit Trifluoressigsäure entschützt und mit 5-(1-t-Butoxyformamido)valeriansäure zu N-[3-[(Benzyloxy)carbonyl]-N-[5-(1-t-butoxyformamido)valeryl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alaninbenzylester, Smp. 119,5-120,5 °C, gekoppelt.

50

c) Letzterer wird in Trifluoressigsäure von der t-Butoxycarbonylschutzgruppe befreit und danach in Methylenchlorid/Wasser/Natriumbicarbonat mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend mit Chlorameisensäurebenzylester ins Ausgangsmaterial übergeführt.

#### Beispiel 12

Analog Beispiel 11 erhält man aus N,N'-[[[(S)-[p-[N-[(Benzyloxy)carbonyl]amidino]benzamido]äthylendicarbonyl]di- $\beta$ -alanindibenzyl]diester nach Abdampfen mit Wasser und Verrühren mit Methanol das N,N'-[[[(S)-[p-Amidinobenzamido]äthylendicarbonyl]di- $\beta$ -alanin, Smp. >250 °C.

55

Den Ausgangsester, Smp. 171-172 °C, erhält man wie folgt:

a) N-(t-Butoxycarbonyl)-L-asparaginsäure wird mit zwei Äquivalenten  $\beta$ -Alaninbenzylester zum N,N'-[[

(S)-(1-t-Butoxyformamido)äthylen]dicarbonyl]di- $\beta$ -alanindibenzylester, Smp. 109-110 °C, gekoppelt.

b) Nach Spaltung der t-Butoxycarbonylgruppe mit Trifluoressigsäure setzt man in Methylenchlorid/Wasser/Natriumbicarbonat mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend mit Chlorameisensäurebenzylester zum Ausgangsester um.

5

#### Beispiel 13

Analog Beispiel 11 erhält man aus N-[(S)-N-[p-[N-[(Benzyloxy)carbonyl]amidino]benzoyl]-3-[(benzyloxy)carbonyl]- $\beta$ -alanyl]- $\beta$ -alaninbenzylester das N2-(p-Amidinobenzoyl)-N4-(2-carboxyäthyl)-L-asparagin, Smp. 212 °C (Zers.).

10

Den Ausgangsester erhält man wie folgt:

a) N-(t-Butoxycarbonyl)-L-asparaginsäure-1-benzylester wird mit  $\beta$ -Alaninbenzylester zum 3-[[2-(Benzyloxy)carbonyl]äthyl]carbamoyl]-N-(t-butoxycarbonyl)-L-alaninbenzylester, Smp. 77-78 °C, gekoppelt.

15

b) Nach Spaltung der t-Butoxycarbonylschutzgruppe in Trifluoressigsäure koppelt man in Methylenchlorid/Wasser/ Natriumbicarbonat mit p-Amidinobenzoylchlorid und setzt anschliessend mit Chlorameisensäurebenzylester zum Ausgangsester, Smp. 122-123 °C, um.

#### Beispiel 14

20

Analog Beispiel 8 erhält man aus dem N-[5-[p-[N-[(Benzyloxy)carbonyl]amidino]benzamido]valeryl]- $\beta$ -alaninbenzylester das N-[5-(p-Amidinobenzamido)valeryl]- $\beta$ -alanin, Smp. >280 °C.

Der Ausgangsester kann wie folgt hergestellt werden:

a) 5-(1-t-Butoxyformamido)valeriansäure wird mit  $\beta$ -Alaninbenzylester zum N-[5-(1-t-Butoxyformamido)-valeryl]- $\beta$ -alaninbenzylester, Smp. 69-70 °C, gekoppelt.

25

b) In Trifluoressigsäure erhält man daraus das Trifluoracetat des N-(5-Aminovaleryl)- $\beta$ -alaninbenzylesters.

c) Dieses wird in Methylenchlorid/Wasser in Gegenwart von Natriumbicarbonat mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend mit Chlorameisensäurebenzylester zum Ausgangsester, Smp. 161-161,5 °C, umgesetzt.

30

#### Beispiel 15

704 mg rac-N-[[1-[3-[1-[(E/Z)-N,N'-Bis(t-butoxycarbonyl)amidino]-4-piperidiny]propionyl]-3-piperidiny]carbonyl]- $\beta$ -alaninbenzylester und 176 mg Pd/C werden in 14,1 ml Ameisensäure 18 Stunden unter Wasserstoff gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und mit Ameisensäure-Wasser 1:1 gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung wieder eingedampft. Der Rückstand wird mit Äthanol-Methanol an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 254 mg rac-N-[[1-[3-(1-Amidino-4-piperidiny]propionyl]-3-piperidiny]carbonyl]- $\beta$ -alanin, MS: 382 (100, M + H).

40

Der Ausgangsester kann wie folgt hergestellt werden:

a) 4-Piperidinpropionsäure wird in t-Butanol und 2N Natronlauge mit N,N'-Bis(t-butoxycarbonyl)-S-methylisothioharnstoff zu 3-[1-[(E/Z)-N,N'-Bis(t-butoxycarbonyl)amidino]-4-piperidiny]propionsäure umgesetzt.

b) Diese wird mit rac-N-(3-Piperidiny]carbonyl)- $\beta$ -alaninbenzylester zum Ausgangsester gekoppelt, MS: 672 (12, M + H).

45

#### Beispiel 16

115 mg N-[(S)-1-[p-[N-[(Benzyloxy)carbonyl]amidino]benzoyl]-2-pyrrolidiny]acetyl]- $\beta$ -alanin und 50 mg Pd/C werden in 2,5 ml Essigsäure 4 Stunden unter Wasserstoff gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und die Lösung eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst, wieder eingedampft und mit Methanol an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 46 mg N-[(S)-1-(p-Amidinobenzoyl)-2-pyrrolidiny]acetyl]- $\beta$ -alanin, Smp. >250 °C.

50

Die Ausgangsverbindung kann wie folgt hergestellt werden:

a) (S)-1-[(Benzyloxy)carbonyl]-2-pyrrolidinessigsäure wird mit  $\beta$ -Alanin-t-butylester zu N-[(S)-1-[(Benzyloxy)carbonyl]-2-pyrrolidiny]acetyl]- $\beta$ -alanin-t-butylester gekoppelt, MS: 391 (69, M + H).

55

b) Durch Hydrierung in Essigsäure erhält man daraus das Acetat des N-[(2-Pyrrolidiny]acetyl]- $\beta$ -alanin-t-butylesters.

- c) Dieser wird in Methylenchlorid/Wasser in Gegenwart von Natriumbicarbonat mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend mit Chlorameisensäurebenzylester zum N-[[[(S)-1-[p-[N-[(Benzyloxy)carbonyl]amidino]benzoyl]-2-pyrrolidinyl]acetyl]- $\beta$ -alanin-t-butylester, Smp. 127-128 °C, umgesetzt.
- d) In Ameisensäure erhält man daraus die Ausgangsverbindung, MS: 481 (100, M + H).

5

Beispiel 17

300 mg Benzyl-(S)-3-[[N-[p-[N-(t-butoxycarbonyl)amidino]benzoyl]- $\beta$ -alanyl]amino]-3-[(p-methoxyphen-  
 10 äthyl)carbamoyl]propionat und 75 mg Pd/C werden 4 1/2 Stunden in 6 ml Ameisensäure unter Wasserstoff  
 gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert, das Filtrat eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und  
 wieder eingedampft. Die kristalline Substanz wird in Wasser suspendiert, unter Rühren mit Ammoniak auf  
 pH 8 eingestellt und danach abgenutscht. Man erhält 151 mg (S)-3-[[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]amino]-  
 3-[(P-methoxyphenäthyl)carbamoyl]propionsäure als Hydrat (1:1), Smp. 217 °C.

Der Ausgangsester kann wie folgt erhalten werden:

- 15 a)  $\beta$ -Alaninbenzylester wird in Methylenchlorid/Wasser/ Natriumbicarbonat mit p-Amidinobenzoylchlorid  
 und anschliessend mit Di-t-butyldicarbonat und Natriumcarbonat zu N-[p-[N-(t-Butoxycarbonyl)amidino]-  
 benzoyl]- $\beta$ -alaninbenzylester, Smp. 127-128 °C, umgesetzt.
- b) Durch katalytische Hydrierung erhält man daraus das N-[p-[N-(t-Butoxycarbonyl)amidino]benzoyl]- $\beta$ -  
 20 alanin, MS: 336 (21, M + H).
- c) N-(t-Butoxycarbonyl)asparaginsäure-4-benzylester wird mit 2-(4-Methoxyphenyl)äthylamin zu t-Butyl-[-  
 (S)-2-[(benzyloxy)carbonyl]-1-[(p-methoxyphenäthyl)carbamoyl]äthyl]carbammat, Smp. 103-104 °C, gekop-  
 pelt.
- d) In Trifluoressigsäure erhält man daraus das Trifluoracetat des 3-[(p-Methoxyphenäthyl)carbamoyl]- $\beta$ -  
 alaninbenzylesters.
- 25 e) Letzterer wird mit dem bei b) beschriebenen Produkt zum Ausgangsester, Smp. 150 °C (Zers.),  
 gekoppelt.

Beispiel 18

30 Analog Beispiel 8 erhält man aus N-[3-[(Benzyloxycarbonyl)-N-[N-[p-[N-[(benzyloxy)carbonyl]amidino]-  
 benzoyl]- $\beta$ -alanyl]-L-alanyl]-L-leucinisopropylester den N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-  
 L-leucinisopropylester als Hydrat (1:1,3), Smp. 234 °C (Zers.).

Der Ausgangsester kann auf folgendem Weg erhalten werden:

- 35 a) N-(t-Butoxycarbonyl)-L-leucin wird in Pyridin mit Dicyclohexylcarbodiimid, p-Toluolsulfonsäure und  
 Isopropanol in den N-(t-Butoxycarbonyl)-L-leucinisopropylester übergeführt,  $[\alpha]_D^{25} = -33^\circ$  (MeOH, c =  
 0,5).
- b) In Trifluoressigsäure erhält man daraus das Trifluoracetat des L-Leucinisopropylesters.
- c) Dieses wird mit N-(t-Butoxycarbonyl)-L-asparaginsäure-4-benzylester zum N-[3-[(Benzyloxy)carbonyl]-  
 N-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-L-leucinisopropylester gekoppelt, MS: 479 (25, M + H).
- 40 d) Nach Spaltung der t-Butoxycarbonylschutzgruppe und Kopplung mit N-(t-Butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanin  
 erhält man daraus den N-[3-[(Benzyloxy)carbonyl]-N-[N-(t-butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanyl]-L-alanyl]-L-leucini-  
 sopropylester, Smp. 103-104 °C.
- e) Dieser wird in Trifluoressigsäure von der t-Butoxycarbonylschutzgruppe befreit und danach in  
 Methylenchlorid/ Wasser/Natriumbicarbonat mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend mit Chlora-  
 45 meisensäurebenzylester in den Ausgangsester übergeführt, Smp. 176-177 °C.

Beispiel 19

Analog Beispiel 8 erhält man aus N-[(R)-1-[p-[N-[(Benzyloxy)carbonyl]amidino]benzoyl]-3-pyrrolidinyl]-  
 50 carbonyl]- $\beta$ -alaninbenzylester das N-[(R)-1-(p-Amidinobenzoyl)-3-pyrrolidinyl]carbonyl]- $\beta$ -alanin als Hydrat  
 (4:3), Smp. >250 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -4,13^\circ$  (1N HCl, c = 0,46%).

Der Ausgangsester kann folgendermassen hergestellt werden:

- a) (R)-1-[(R)- $\alpha$ -Methylbenzyl]-3-pyrrolidinmethanol, Di-t-butyldicarbonat und Pd/C werden 20 Stunden in  
 Aethanol unter Wasserstoff gerührt. Man erhält (R)-3-(Hydroxymethyl)-1-pyrrolidincarbonsäure-t-butyle-  
 55 ster, Smp. 35 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +19,5^\circ$  (Methanol, c = 1,0).
- b) Daraus erhält man mit Pyridiniumdichromat in DMF die (R)-1-(t-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidincarbon-  
 säure, Smp. 135-138 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -15^\circ$  (MeOH, c = 1,0).
- c) Diese wird mit  $\beta$ -Alaninbenzylester zum N-[(R)-1-(t-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidinyl]carbonyl]- $\beta$ -alanin-

benzylester gekoppelt, Smp. 83-84° C,  $[\alpha]_D = -3,4^\circ$  (MeOH, c = 1,0).

d) In Trifluoressigsäure erhält man daraus das Trifluoracetat des N-[(R)-3-pyrrolidinyl]carbonyl]- $\beta$ -alaninbenzylesters.

- e) Dieser wird in Methylenchlorid/Wasser/Natriumbicarbonat mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschließend mit Chlorameisensäurebenzylester zum Ausgangsester umgesetzt,  $[\alpha]_D = +2,2^\circ$  (MeOH, c = 0,5).

#### Beispiel 20

- 10 Analog Beispiel 16 erhält man aus Benzyl-(S)-3-[[D/L-N-[p-[N-(benzyloxy)carbonyl]amidino]benzoyl]-2-methyl- $\beta$ -alanyl]amino]succinamat das N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-2-methyl- $\beta$ -alanyl]-L-asparaginsäure- $\alpha$ -amid (Epimere 2:1), Smp. 280° C.

Der Ausgangsester kann wie folgt hergestellt werden:

- a) Benzyl-(S)-3-(1-t-butoxyformamido)succinamat wird mit Trifluoressigsäure entschützt und dann mit  
15 DL-N-(t-Butoxycarbonyl)-2-methyl- $\beta$ -alanin gekoppelt. Man erhält t-Butyl-[(RS)-2-[(S)-2-[(benzyloxy)-carbonyl]-1-carbamoyläthyl]carbamoyl]propyl]carbammat, Smp. 135-136° C.  
b) Nach Spaltung der t-Butoxycarbonylschutzgruppe in Trifluoressigsäure koppelt man in Methylenchlorid/Wasser/ Natriumbicarbonat mit p-Amidinobenzoylchlorid und setzt schließlich mit Chlorameisensäurebenzylester zum Ausgangsester (Epimere 2:1) um, Smp. 178,5-179,5° C.

20

#### Beispiel 21

- 548 mg N-[N-[p-[N-(t-Butoxycarbonyl)amidino]phenyl]acetyl]- $\beta$ -alanyl]- $\beta$ -alaninbenzylester werden in 11 ml Ameisensäure 18 Stunden stehen gelassen. Nach Zugabe von 137 mg Pd/C wird 4 Stunden unter  
25 Wasserstoff gerührt. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und die Lösung wieder eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser suspendiert und mit Ammoniak auf pH 8 eingestellt, dann abgenutscht und getrocknet. Man erhält 290 mg N-[N-[(p-Amidinophenyl)acetyl]- $\beta$ -alanyl]- $\beta$ -alanin als Hydrat (1:1), Smp. 286° C (Zers.).

- Das Ausgangsmaterial, Smp. 262° C (Zers.), erhält man durch Umsetzen von N-( $\beta$ -Alanyl)- $\beta$ -alaninbenzylester in DMF/Triäthylamin mit p-Amidinophenylacetylchlorid und anschließende Reaktion mit Di-t-butylidicarbonat.  
30

#### Beispiel 22

- 35 535 mg rac-N-[[1-[p-[N-(t-Butoxycarbonyl)amidino]phenyl]acetyl]-3-piperidinyl]carbonyl]- $\beta$ -alaninbenzylester werden 19 Stunden in 11 ml Ameisensäure stehen gelassen. Das Lösungsmittel wird abgedampft, der Rückstand mit Wasser abgedampft und aus Acetonitril umkristallisiert. Es werden 340 mg rac-N-[[1-(p-Amidinophenyl)acetyl]-3-piperidinyl]carbonyl]- $\beta$ -alaninbenzylester-formiat (1:1), Smp. 97-98° C, erhalten.

- Den Ausgangsester, MS: 551 (9, M+H), erhält man durch Kopplung von rac-N-[(3-Piperidinyl)carbonyl]- $\beta$ -alaninbenzylester mit p-Amidinophenylacetylchlorid in DMF/Triäthylamin und anschließende Reaktion mit Di-t-butylidicarbonat.  
40

#### Beispiel 23

- 45 535 mg rac-N-[[1-[p-[N-(t-Butoxycarbonyl)amidino]phenyl]acetyl]-3-piperidinyl]carbonyl]- $\beta$ -alaninbenzylester werden in 11 ml Ameisensäure 19 Stunden stehen gelassen, mit 134 mg Pd/C versetzt und 4 Stunden unter Wasserstoff gerührt. Die Lösung wird filtriert und eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung wieder eingedampft. Das Produkt wird in Acetonitril verrührt, abgenutscht und getrocknet. Es werden 272 mg rac-N-[[1-[(p-Amidinophenyl)acetyl]-3-piperidinyl]carbonyl]- $\beta$ -alanin erhalten, MS: 361 (41, M+H).  
50

#### Beispiel 24

- 1127 mg N-[3-[(Benzyloxy)carbonyl]-N-[N-[3-[1-[(E oder Z)-N,N'-bis(t-butoxycarbonyl)amidino]-4-piperidinyl]propionyl]- $\beta$ -alanyl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alaninbenzylester werden 21 Stunden in 22,5 ml Ameisensäure stehen gelassen. Nach Zugabe von 282 mg Pd/C wird 5 Stunden unter Wasserstoff gerührt. Die Lösung wird filtriert und eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung wieder eingedampft. Der Rückstand wird in Wasser verrührt, abgenutscht und getrocknet. Es werden 543 mg N-[N-[N-[3-(1-



Amidino-4-piperidiny]propionyl]- $\beta$ -alanyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-3-phenyl-L-alanin, Smp. 246 ° C (Zers.), erhalten.

Der Ausgangsester kann wie folgt hergestellt werden:

- a) N-(t-Butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanin wird mit N-[3-[(Benzyloxy)carbonyl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alaninbenzylester zum N-[3-[(Benzyloxy)carbonyl]-N-[N-(t-butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanyl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alaninbenzylester, Smp. 124-125 ° C, gekoppelt.
- b) Nach Spaltung der t-Butoxycarbonylschutzgruppe koppelt man mit 3-[1-[N,N'-Bis (t-butoxycarbonyl)-amidino]-4-piperidiny]propionsäure zum Ausgangsester, Essigester-Solvat 1:1, Smp. 100 ° C (Zers.).

#### Beispiel 25

10

1,3 g 3-[(Benzyloxy)carbonyl]-N-[5-[p-[N-[(benzyloxy)carbonyl]amidino]benzamido]valeryl]-L-alaninisobutylester und 325 mg Pd/C werden in 25 ml Essigsäure 5 1/2 Stunden unter Wasserstoff gerührt. Die Lösung wird filtriert und eingedampft und der Rückstand nacheinander mit Wasser, Methanol und Aethanol abgedampft. Das Produkt wird in Acetonitril mit Ammoniak auf pH 8 eingestellt, verrührt und abgenutscht.

15 Es werden 596 mg N-[5-(p-Amidinobenzamido)valeryl]-L- $\alpha$ -asparaginsäureisobutylester als Hydrat (1:1) erhalten, Smp. 162-166 ° C.

Der Ausgangsester, Smp. 127,5-129,5 ° C, kann wie folgt hergestellt werden:

- a) N-(t-Butoxycarbonyl)-L-asparaginsäure-4-benzylester wird in Pyridin mit Dicyclohexylcarbodiimid, p-Toluolsulfonsäure und Isobutylalkohol in den N-(t-Butoxycarbonyl)-3-[(benzyloxy)carbonyl]-L-alaninisobutylester überführt, MS: 323 (8, M-C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>).
- b) Nach Spaltung der t-Butoxycarbonylgruppe in Trifluoressigsäure koppelt man mit 5-(1-t-Butoxyformamido)valeriansäure zum 3-[(Benzyloxy)carbonyl]-N-[5-(1-t-butoxyformamido)valeryl]-L-alaninisobutylester, Smp. 64-66 ° C.
- c) Dieser wird mit Trifluoressigsäure entschützt und dann in Methylenchlorid/Wasser/Natriumbicarbonat mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend mit Chlorameisensäurebenzylester zum Ausgangsester umgesetzt.

#### Beispiel 26

30 562 mg (S)- $\beta$ -[DL-N-[p-[N-[(Benzyloxy)carbonyl]amidino]benzoyl]-3-methyl- $\beta$ -alanyl]amino]- $\gamma$ -oxo-1-pyrrolidinbuttersäurebenzylester und 140 mg Pd/C werden in 11 ml Essigsäure 2 Stunden unter Wasserstoff gerührt. Die filtrierte Lösung wird eingedampft und der Rückstand nacheinander mit Wasser, Methanol und Aethanol abgedampft. Schliesslich wird in Aethanol mit Ammoniak auf pH 8 eingestellt, verrührt und abgenutscht. Es werden 289 mg (S)- $\beta$ -[DL-N-(p-Amidinobenzoyl)-3-methyl- $\beta$ -alanyl]amino]- $\gamma$ -oxo-1-pyrrolidinbuttersäure als Hydrat (2:3), Smp. 222-224 ° C, erhalten.

Der Ausgangsester kann auf folgendem Weg hergestellt werden:

- a) (S)- $\beta$ -(1-t-Butoxyformamido)- $\gamma$ -oxo-1-pyrrolidinbuttersäurebenzylester wird mit Trifluoressigsäure entschützt und mit (RS)-3-(1-t-Butoxyformamido)buttersäure zum (S)- $\beta$ -[(RS)-3-(1-t-Butoxyformamido)butyramido]- $\gamma$ -oxo-1-pyrrolidinbuttersäurebenzylester, Smp. 104-105 ° C, gekoppelt.
- b) Daraus erhält man nach Spaltung der t-Butoxycarbonylgruppe in Trifluoressigsäure und Umsetzen mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend mit Chlorameisensäurebenzylester in Methylenchlorid/Wasser/Natriumbicarbonat den Ausgangsester, MS: 642 (100, M + H).

#### Beispiel 27

45

Analog Beispiel 8 erhält man aus dem DL-N-[N-[p-[N-[(Benzyloxy)carbonyl]amidino]benzoyl]- $\beta$ -alanyl]-3-methyl- $\beta$ -alaninbenzylester das DL-N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-3-methyl- $\beta$ -alanin als Hydrat (3:1), Smp. 291 ° C (Zers.).

Der Ausgangsester, Smp. 179-180 ° C, kann wie folgt hergestellt werden:

- a) N-(t-Butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanin wird mit DL-3-Aminobuttersäurebenzylester zum DL-N-[N-(t-Butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanyl]-3-methyl- $\beta$ -alaninbenzylester, Smp. 70-72 ° C, gekoppelt.
- b) Daraus erhält man mit Trifluoressigsäure den DL-N-( $\beta$ -Alanyl)-3-methyl- $\beta$ -alaninbenzylester.
- c) Dieser wird in Methylenchlorid/Wasser/Natriumbicarbonat mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend mit Chlorameisensäurebenzylester zum Ausgangsester umgesetzt.

55

#### Beispiel 28

Analog Beispiel 8 erhält man aus N-[3-[(Benzyloxy)carbonyl]-N-[N-[p-[N-[(benzyloxy)carbonyl]amidino]-

benzoyl]- $\beta$ -alanyl]-L-serinäthylester den N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-L-serinäthylester als Hydrat (2:7), Smp. 201-203 °C.

Der Ausgangsester, Smp. 177-179 °C, kann wie folgt hergestellt werden:

- a) N-(t-Butoxycarbonyl)-L-asparaginsäure-4-benzylester wird mit L-Serinäthylester zum N-[3-[(Benzyloxy)carbonyl]-N-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-L-serinäthylester, Smp. 96-97 °C, gekoppelt.
- b) Nach Spaltung der t-Butoxycarbonylgruppe koppelt man mit N-(t-Butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanin zum N-[3-[(Benzyloxy)carbonyl]-N-[N-(t-butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanyl]-L-alanyl]-L-serinäthylester, Smp. 132-134 °C.
- c) Dieser wird in Trifluoressigsäure entschützt und anschliessend in Methylenchlorid/Wasser/Natriumbicarbonat mit p-Amidinobenzoylchlorid und schliesslich mit Chlorameisensäurebenzylester zum Ausgangsester umgesetzt.

#### Beispiel 29

Analog Beispiel 8 erhält man aus N-[N-[p-[DL-N-[(Benzyloxy)carbonyl]amidino]benzoyl]-2-phenyl- $\beta$ -alanyl]- $\beta$ -alaninbenzylester das N-[DL-N-(p-Amidinobenzoyl)-2-phenyl- $\beta$ -alanyl]- $\beta$ -alanin als Hydrat (4:1), Smp. 276 °C.

Der Ausgangsester, Smp. 173-174 °C, wird wie folgt hergestellt:

- a) DL-2-Phenyl- $\beta$ -alanin wird in t-Butanol und Natronlauge mit Di-t-butylidicarbonat zum DL-N-(t-Butoxycarbonyl)-2-phenyl- $\beta$ -alanin umgesetzt, Smp. 147-148 °C.
- b) Dieses wird mit  $\beta$ -Alaninbenzylester zu N-[DL-N-(t-Butoxycarbonyl)-2-phenyl- $\beta$ -alanyl]- $\beta$ -alaninbenzylester, Smp. 115-116 °C, gekoppelt.
- c) Nach Spaltung der Schutzgruppe wird in Methylenchlorid/ Wasser/Natriumbicarbonat mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend mit Chlorameisensäurebenzylester zum Ausgangsester umgesetzt.

#### Beispiel 30

Analog Beispiel 8 erhält man aus N-[N-[p-[N-[(Benzyloxy)carbonyl]amidino]benzoyl]- $\beta$ -alanyl]-DL-2-methyl- $\beta$ -alaninbenzylester das DL-N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-2-methyl- $\beta$ -alanin als Hydrat (3:1), Smp. >300 °C.

Der Ausgangsester, Smp. 159-160 °C, wird wie folgt erhalten:

- a) N-(t-Butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanin wird mit [DL-2-Methyl- $\beta$ -alaninbenzylester zum DL-N-[N-(t-Butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanyl]-2-methyl- $\beta$ -alaninbenzylester gekoppelt, MS: 365 (47, M + H).
- b) Nach Spaltung der Schutzgruppe wird in Methylenchlorid/ Wasser/Natriumbicarbonat mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend mit Chlorameisensäurebenzylester zum Ausgangsester umgesetzt.

#### Beispiel 31

Analog Beispiel 11 erhält man aus dem N-[N-[(R)-1-[p-[N-[(Benzyloxy)carbonyl]amidino]benzoyl]-3-pyrrolidiny]carbonyl]-3-[(benzyloxy)carbonyl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alaninbenzylester nach Abdampfen mit Wasser und Verrühren in Aethanol das N-[N-[(R)-1-(p-Amidinobenzoyl)-3-pyrrolidiny]carbonyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-3-phenyl-L-alanin-acetat (2:1) als Hydrat (3:2), Smp. 215 °C.

Den Ausgangsester erhält man wie folgt:

- a) (R)-1-(t-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidincarbonsäure wird mit N-[3-[(Benzyloxy)carbonyl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alaninbenzylester zum N-[N-[(R)-1-(t-Butoxycarbonyl)-3-pyrrolidiny]carbonyl]-3-[(benzyloxy)carbonyl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alaninbenzylester, Smp. 84-85 °C, gekoppelt.
- b) Nach Entfernung der t-Butoxycarbonylgruppe in Trifluoressigsäure setzt man in Methylenchlorid/Wasser/Natriumbicarbonat mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend mit Chlorameisensäurebenzylester zum Ausgangsester, Smp. 144-145 °C, um.

#### Beispiel 32

Analog Beispiel 7 erhält man aus N-[N-[p-[N-[(Benzyloxy)carbonyl]amidino]benzoyl]- $\beta$ -alanyl]-DL-2-phenyl- $\beta$ -alaninbenzylester das DL-N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-2-phenyl- $\beta$ -alanin als Hydrat (1:1), Smp. 243-245 °C.

Der Ausgangsester kann wie folgt erhalten werden:

- a) N-(t-Butoxycarbonyl)-2-phenyl- $\beta$ -alanin wird in Aceton mit Benzylbromid und Kaliumcarbonat 17 Stunden am Rückfluss gekocht. Man erhält DL-N-(t-Butoxycarbonyl)-2-phenyl- $\beta$ -alaninbenzylester, Smp. 58-59 °C.

- b) Nach Spaltung der t-Butoxycarbonylgruppe koppelt man mit N-(t-Butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanin zum DL-N-[N-(t-Butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanyl]-2-phenyl- $\beta$ -alaninbenzylester, Smp. 84,5-86 °C.
- c) Dieser wird in Trifluoressigsäure ins Trifluoracetat des -( $\beta$ -Alanyl)-2-phenyl- $\beta$ -alaninbenzylesters übergeführt.
- 5 d) Letzterer wird in Methylenchlorid/Wasser/Natriumbicarbonat mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend mit Chlorameisensäurebenzylester zum Ausgangsester, Smp. 165-166 °C, umgesetzt.

### Beispiel 33

- 10 Analog Beispiel 11 erhält man aus dem p-[2-[[3-[(Benzyloxy)carbonyl]-N-[N-[p-[N-[(benzyloxy)carbonyl]-amidino]benzoyl]- $\beta$ -alanyl]-L-alanyl]amino]äthyl]benzoesäurebenzylester die p-[2-[[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]amino]äthyl]benzoesäure als Hydrat (3:7), Smp. 194-196 °C (Methanol/Wasser).
- Der Ausgangsester, Smp. 162-163 °C, kann wie folgt hergestellt werden:
- a) p-(2-Chloräthyl)benzoylchlorid wird in Methylenchlorid mit Benzylalkohol und Pyridin in den p-(2-  
15 Chloräthyl)benzoesäurebenzylester übergeführt, MS: 274 (8, M).
- b) Mit Natriumazid in DMSO erhält man daraus den p-(2-Azidoäthyl)benzoesäurebenzylester, MS: 281 (2, M).
- c) Diesen setzt man in Pyridin mit Triphenylphosphin und anschliessend mit konz. Ammoniak zum p-(2-Aminoäthyl)-benzoesäurebenzylester um, MS: 226 (16, M-CH<sub>2</sub>NH).
- 20 d) Durch Kopplung mit N-(t-Butoxycarbonyl)-L-asparaginsäure-4-benzylester erhält man daraus den p-[2-[[3-[(Benzyloxy)carbonyl]-N-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]amino]äthyl]benzoesäurebenzylester, Smp. 99-100 °C.
- e) Dieser wird in Trifluoressigsäure entschützt und mit N-(t-Butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanin zum p-[2-[[3-[(Benzyloxy)carbonyl]-N-[N-(t-butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanyl]-L-alanyl]amino]äthyl]benzoesäurebenzylester, Smp. 138-139 °C, gekoppelt.
- 25 f) Nach Spaltung der t-Butoxycarbonylgruppe in Trifluoressigsäure setzt man in Methylenchlorid/Wasser/Natriumbicarbonat mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend mit Chlorameisensäurebenzylester zum Ausgangsester um.

### 30 Beispiel 34

- Analog Beispiel 7 erhält man aus dem DL-N-[N-[p-[N-[(Benzyloxy)carbonyl]amidino]benzoyl]- $\beta$ -alanyl]-3-phenyl- $\beta$ -alaninbenzylester das [DL-N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-3-phenyl- $\beta$ -alanin als Hydrat (3:1), Smp. 220 °C (Zers.).
- 35 Den Ausgangsester, Smp. 208 °C, erhält man wie folgt:
- a) N-(t-Butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanin wird mit DL-3-Phenyl- $\beta$ -alaninbenzylester zum DL-N-[N-(t-Butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanyl]-3-phenyl- $\beta$ -alaninbenzylester, Smp. 124,5-126 °C, gekoppelt.
- b) In Trifluoressigsäure erhält man daraus das Trifluoracetat des DL-N-( $\beta$ -Alanyl)-3-phenyl- $\beta$ -alaninbenzylesters.
- 40 c) Dieses setzt man in Methylenchlorid/Wasser/Natriumbicarbonat mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend mit Chlorameisensäurebenzylester zum Ausgangsester um.

### Beispiel 35

- 45 Analog Beispiel 11 erhält man aus dem Benzyl-(S)-3-[[N-[p-[N-[(benzyloxy)carbonyl]amidino]benzoyl]- $\beta$ -alanyl]amino]N-[P[[[(benzyloxy)carbonyl]methoxy]phenäthyl]succinamat die [p-[2-[[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]amino]äthyl]phenoxy]essigsäure als Hydrat (2:7), Smp. 210-213 °C.
- Der Ausgangsester, Smp. 172-174 °C, kann wie folgt hergestellt werden:
- a) t-Butyl-[2-(4-hydroxyphenyl)äthyl]carbammat, Bromessigsäurebenzylester und Kaliumcarbonat werden  
50 in Aceton erhitzt. Man erhält t-Butyl-[p-[[[(benzyloxy)carbonyl]methoxy]phenäthyl]carbammat, MS: 385 (0,5, M).
- b) Nach Spaltung der t-Butoxycarbonylschutzgruppe koppelt man mit N-(t-Butoxycarbonyl)-asparaginsäure-4-benzylester zum Benzyl-(S)-N-[p-[[[(benzyloxy)carbonyl]methoxy]phenäthyl]-3-[1-t-butoxyformamido]succinamat, Smp. 178,5-180,5 °C.
- 55 c) Dieses wird in Trifluoressigsäure entschützt und mit N-(t-Butoxycarbonyl)- $\beta$ -alanin zum t-Butyl-[2-[[[(S)-2-[(benzyloxy)carbonyl]-1-[[p-[[[(benzyloxy)carbonyl]methoxy]phenäthyl]carbamoyl]äthyl]]carbamoyl]-äthyl]carbammat, Smp. 123-124 °C, gekoppelt.
- d) Nach Spaltung der t-Butoxycarbonylschutzgruppe wird in Methylenchlorid/Wasser/Natriumbicarbonat

mit p-Amidinobenzoylchlorid und anschliessend mit Chlorameisensäurebenzylester zum Ausgangsester umgesetzt.

#### Beispiel 36

- 5 a) Eine Lösung von 280 mg 1-[N-(p-Cyanobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-4-piperidinessigsäure und 1 ml Triäthylamin in 15 ml Pyridin wird mit Schwefelwasserstoff gesättigt. Nach 36 Stunden wird die Lösung eingedampft und der Rückstand in Essigester/Wasser suspendiert. Filtration und Trocknen des unlöslichen Materials ergibt 255 mg 1-[N-[p-(Thiocarbamoyl)benzoyl]- $\beta$ -alanyl]-4-piperidinessigsäure.
- 10 b) Eine Lösung von 150 mg der Vorstufe in 15 ml Aceton wird mit 1 ml Methyljodid 3 Stunden auf Siedetemperatur erhitzt. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur fallen 130 mg 1-[N-[p-[1-(Methylthio)formimidoyl]benzoyl]- $\beta$ -alanyl]-4-piperidinessigsäure hydrojodid (1:1), Smp. 206-207 °C, aus.
- 15 c) 100 mg 1-[N-[p-[1-(Methylthio)formimidoyl]benzoyl]- $\beta$ -alanyl]-4-piperidinessigsäure und 30 mg Ammoniumacetat werden in 10 ml Methanol 3 Stunden bei Siedetemperatur gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die Lösung filtriert, eingedampft und mit Diäthyläther versetzt. Das ausgefallene Öl wird nach Abdekantieren des Lösungsmittels mit Wasser/Methanol (10:1) an Kieselgel RP 18 chromatographiert. Man erhält 24 mg 1-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-4-piperidinessigsäure-hydrojodid (10:1), Smp. 206 °C.
- Das Ausgangsnitril kann wie folgt erhalten werden:
- 20 a) 4,96 g 4-Cyanobenzoylchlorid und 2,67 g  $\beta$ -Alanin werden in 450 ml Natriumbicarbonatlösung (2%) 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit konzentrierter Schwefelsäure angesäuert (pH 6). Die Lösung wird eingedampft und mit Essigsäureäthylester extrahiert. Trocknen und Eindampfen der organischen Phase ergibt einen Rückstand, der mit Diisopropyläther zu 4,69 g N-(p-Cyanobenzoyl)- $\beta$ -alanin, Smp. 155-157 °C führt.
- 25 b) Die Kopplung von 635 mg N-(p-Cyanobenzoyl)- $\beta$ -alanin mit 540 mg 4-Piperidinessigsäure ergibt nach Chromatographie an Kieselgel RP 18 mit THF/Wasser (85:15) 300 mg 1-[N-(p-Cyanobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-4-piperidinessigsäure, MS: 344 (M+H) <sup>+</sup>.

#### Beispiel 37

- 30 400 mg t-Butyl-4-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-1-piperazinacetat werden in 15 ml Methylenchlorid und 15 ml Trifluoressigsäure gerührt. Die Lösung wird eingedampft, der Rückstand in 5 ml Aethanol suspendiert und das ungelöste Material abfiltriert. Das Filtrat wird mit Essigester versetzt und der Niederschlag abgenutscht und getrocknet. Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel RP 18 mit Wasser führt zu 38 mg 4-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-1-piperazininessigsäure-trifluoracetat (5:8), Smp. 157-158 °C.
- 35 Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:
- a) 2,23 g N-Benzoyloxycarbonyl- $\beta$ -alanin werden mit 2,58 g Piperazin gekoppelt. Der Eindampfrückstand wird in THF suspendiert, das ungelöste Material abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Chromatographie des Rückstands an Kieselgel RP 18 mit Wasser/Methanol (2-5%) ergibt 2,51 g Benzyl-[2-(4-piperazinyl-carbonyl)äthyl]carbamate, MS: 291 (M<sup>+</sup>).
- 40 b) 600 mg der Vorstufe, 0,3 ml Bromessigsäure-t-butylester und 25 mg Tetrabutylammoniumhydrogensulfat werden in 10 ml Toluol gelöst und während 1 Stunde mit 10 ml 50%-iger Natronlauge gerührt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und eingedampft. Chromatographie des Rückstands an Kieselgel mit Essigester/Methanol (9:1) ergibt 480 mg t-Butyl-4-[N-[(benzyloxy)carbonyl]- $\beta$ -alanyl]-1-piperazinacetat, MS: 406 (M+H) <sup>+</sup>.
- 45 c) Die Vorstufe wird in Gegenwart von 200 mg Pd/C in Aethanol 1 Stunde hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Man erhält 290 mg t-Butyl-4- $\beta$ -alanyl-1-piperazinacetat, MS: 271 (M<sup>+</sup>).
- d) Die Vorstufe und 341 mg p-Amidinobenzoylchlorid werden in 20 ml Methylenchlorid und 10 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung gerührt. Die organische Phase wird abgetrennt, eingedampft und der Rückstand in Essigester suspendiert. Abnutschen und Trocknen der Kristalle ergibt 400 mg t-Butyl-4-[N-(p-amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-1-piperazinacetat, MS: 418 (M+H) <sup>+</sup>.
- 50

#### Beispiel 38

- 55 Analog Beispiel 37 werden 1,6 g N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-L-valin-t-butylester entschützt. Das Rohprodukt wird an Kieselgel RP 18 mit Wasser/THF (95:5) chromatographiert. Man erhält 867 mg N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-L-valin-trifluoracetat, Smp. 162-163 °C.

Der Ausgangsester kann wie folgt hergestellt werden:

- a) N-Benzyloxycarbonyl-L-asparaginsäure-4-t-butylester und L-Valin-t-butylester hydrochlorid werden zu N-[N-[(Benzyloxy)carbonyl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-L-valin-t-butylester gekoppelt, Smp. 75 °C (d).
- b) Dieser wird analog zu Beispiel 37c entschützt. Man erhält N-[3-t-butoxycarbonyl]-L-alanyl]-L-valin-t-butylester, Smp. 71 °C.
- c) 2,8 g der Vorstufe werden mit 1,78 g N-[(Benzyloxy)carbonyl]-β-alanin gekoppelt und das Rohprodukt mit Essigester an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 2,24 g N-[N-[(Benzyloxy)carbonyl]-β-alanyl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-L-valin-t-butylester, Smp. 126 °C.
- d) Entschützen von 2,2 g der Vorstufe analog zu Beispiel 37c) führt zu 1,61 g N-[N-β-Alanyl-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-L-valin-t-butylester.
- e) Reaktion von 1 g p-Amidinobenzoylchlorid mit 1,61 g der Vorstufe nach der Vorschrift 37d ergibt 1,62 g Ausgangsester.

#### Beispiel 39

- 15 Analog Beispiel 37 werden 1,4 g N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-(p-t-butoxyphenyl)-L-alanin-t-butylester entschützt. Das Produkt wird in Aethanol suspendiert, nicht lösliches Material abfiltriert und das Filtrat mit Aether versetzt. Abnutschen und Waschen des Niederschlags mit 20 ml Isopropanol/Aethanol (1:1) ergibt 801 mg N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-3-(p-hydroxyphenyl)-L-alanin-trifluoracetat (2:5), Smp. 202-204 °C (d).

Der Ausgangsester kann wie folgt hergestellt werden:

- a) N-[(9H-Fluoren-9-yloxy)carbonyl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanin und 3-(p-t-Butoxyphenyl)-L-alanin-t-butylester werden zu N-[N-[(9H-Fluoren-9-yloxy)carbonyl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-(p-t-butoxyphenyl)-L-alanin-t-butylester gekoppelt.
- b) 3,2 g der Vorstufe werden in 50 ml DMF und 5 ml Piperidin gerührt und die Reaktionslösung wird eingedampft. Der Rückstand wird in Methanol suspendiert und unlösliches Material abfiltriert. Das Filtrat wird eingedampft und mit Essigester an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 2 g 3-(t-Butoxyphenyl)-N-[3-(p-t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-L-alanin-t-butylester.
- c) Die Vorstufe wird mit 0,96 g N-Benzyloxycarbonyl-β-alanin gekoppelt und das Rohprodukt mit Essigester an Kieselgel chromatographiert. Man erhält 2,23 g N-[N-[(Benzyloxy)carbonyl]-β-alanyl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-(p-t-butoxyphenyl)-L-alanin-t-butylester, MS: 670 (M + H)⁺.
- d) Entschützen von 2,1 g der Vorstufe wie im Beispiel 37c) ergibt 1,67 g N-[N-β-Alanyl]-3-(t-butoxycarbonyl)-L-alanyl]-3-(p-t-butoxyphenyl)-L-alanin-t-butylester, MS: 536 (M + H)⁺.
- e) Die Kopplung von 1,5 g der Vorstufe mit 0,6 g p-Amidinobenzoylchlorid wie in Beispiel 37d) ergibt 1,6 g Ausgangsester, MS: 682 (M + H)⁺.

#### Beispiel 40

- 40 Analog Beispiel 24 wird das N-[N-[(5-Amidino-2-pyridyl)carbonyl]-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin, Smp. 222-223 °C, hergestellt.

Der entsprechende Ausgangsester kann folgendermassen hergestellt werden:

- a) N-[3-[(Benzyloxy)carbonyl]-N-[N-(t-butoxycarbonyl)-β-alanyl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alaninbenzylester wird in Methylenchlorid/Trifluoressigsäure entschützt und mit 5-Cyano-2-pyridincarbonsäure zum N-[3-[(Benzyloxy)carbonyl]-N-[N-[(5-cyano-2-pyridyl)carbonyl]-β-alanyl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alaninbenzylester, Smp. 157-158 °C, gekoppelt.
- b) Daraus erhält man mit Schwefelwasserstoff und Triäthylamin in Pyridin den N-[3-[(Benzyloxy)carbonyl]-N-[N-[(5-(thiocarbamoyl)-2-pyridyl)carbonyl]-β-alanyl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alaninbenzylester, Smp. 131-132 °C.
- c) Dieser wird zunächst mit Methyljodid in Aceton, dann mit Ammoniumacetat und Essigsäure in Methanol und schliesslich mit Di-t-butyl-dicarbonat und Triäthylamin in DMF zum N-[3-[(Benzyloxy)carbonyl]-N-[N-[(5-[N-t-butoxycarbonyl]amidino)-2-pyridyl]carbonyl]-β-alanyl]-L-alanyl]-3-phenyl-L-alaninbenzylester umgesetzt, MS: 779 (11, M + H).

#### Beispiel A

55

Eine Verbindung der Formel I kann man in an sich bekannter Weise als Wirkstoff zur Herstellung von Tabletten folgender Zusammensetzung verwenden:

		<u>pro Tablette</u>
	Wirkstoff	200 mg
5	mikrokristalline Cellulose	155 mg
	Maisstärke	25 mg
	Talk	25 mg
10	Hydroxypropylmethylcellulose	<u>20 mg</u>
		425 mg

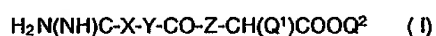
15 Beispiel B

Eine Verbindung der Formel I kann man in an sich bekannter Weise als Wirkstoff zur Herstellung von Kapseln folgender Zusammensetzung verwenden:

		<u>pro Kapsel</u>
20	Wirkstoff	100,0 mg
	Maisstärke	20,0 mg
25	Milchzucker	95,0 mg
	Talk	4,5 mg
	Magnesiumstearat	<u>0,5 mg</u>
30		220,0 mg

## Patentansprüche

## 35 1. Essigsäurederivate der Formel



worin

- 40     $\text{Q}^1$     Wasserstoff, Methyl oder Phenyl,  
       $\text{Q}^2$     Wasserstoff, Phenyl-nieder-alkyl oder unter physiologischen Bedingungen spaltbares nieder-  
          Alkyl,  
      X    1,4-Phenylen, 2,5- oder 3,6-Pyridylen oder über das C-Atom in 4-Stellung an die Gruppe Y  
          gebundenes 1,4-Piperidinylen,  
 45    Y    eine Gruppe der Formel
- $-(\text{CH}_2)_0-2-\text{CONHCH}(\text{Q}^3)(\text{CH}_2)_{1-3}- \quad (\text{Y}^1)$   
       $-\text{CONHCH}_2\text{CH}(\text{Q}^4)- \quad (\text{Y}^2)$   
       $-(\text{CH}_2)_2\text{NHCOCH}_2- \quad (\text{Y}^3)$   
 50     $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_3- \quad (\text{Y}^4)$

55



oder



25 Q<sup>3</sup> Wasserstoff, Methyl, Phenyl, -COOH, -COO-nieder-Alkyl, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOH oder -CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COO-nieder-Alkyl,

Q<sup>4</sup> Wasserstoff, Methyl oder Phenyl,

30 Z eine 1,4-Piperazinyllengruppe, eine über das N-Atom in 1-Stellung an die CO-Gruppe gebundene 1,4-Piperidinyllengruppe oder eine Gruppe der Formel

-NHCH(R<sup>1</sup>)- oder -NHCH(COR<sup>2</sup>)-

35 R<sup>1</sup> Wasserstoff, Methyl, Phenyl oder -COO-nieder-Alkyl,

R<sup>2</sup> der Rest einer über die Aminogruppe gebundenen α-Aminocarbonsäure oder eines Esters oder Amids davon, oder eine Gruppe der Formel -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ar, oder -CO-R<sup>2</sup> eine gegebenenfalls mono- oder di-nieder-alkylierte Carbamoylgruppe oder eine Pyrrolidinoyl- oder Piperidinoylgruppe.

40 Ar Phenyl oder durch nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, -COOH, -COO-nieder-Alkyl, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-COOH, O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-COO-nieder-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONH-nieder-Alkyl, -CON(nieder-Alkyl)<sub>2</sub>, Pyrrolidinoyl oder Piperidinoyl substituiertes Phenyl ist,

sowie Hydrate oder Solvate und physiologisch verwendbare Salze davon.

45 2. Verbindungen nach Anspruch 1 und der Formel



50 worin

X 1,4-Phenylen oder über das C-Atom in 4-Stellung an die Gruppe Y<sup>a</sup> gebundenes 1,4-Piperidinylen,

Y<sup>a</sup> eine Gruppe der Formel

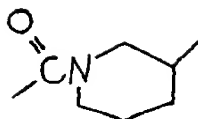
55 -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-1</sub>-CONHCH(Q<sup>8</sup>)(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>- (Y<sup>11</sup>)

-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NHCOCH<sub>2</sub>- (Y<sup>3</sup>)

-NHCO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>- (Y<sup>4</sup>)

oder

5

(Y<sup>51</sup>)

- 10 Q<sup>a</sup> Wasserstoff oder Phenyl,  
 R<sup>11</sup> Wasserstoff oder -CO-R<sup>22</sup>,  
 R<sup>22</sup> der Rest einer über die Aminogruppe gebundenen  $\alpha$ -Aminocarbonsäure oder eines Esters  
 oder Amids davon,  
 Q<sup>21</sup> Wasserstoff oder unter physiologischen Bedingungen spaltbares nieder-Alkyl ist,  
 sowie Hydrate oder Solvate und physiologisch verwendbare Salze davon.

15

3. Verbindungen nach Anspruch 1, worin X, Z, Q<sup>1</sup> und Q<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und Y eine Gruppe der Formel Y<sup>1</sup> ist, insbesondere eine solche der Formel

20

-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-,  
 -CH<sub>2</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,  
 -CONHCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub>-,  
 -CONHCH(CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>-,  
 -CONHCH(COOH)CH<sub>2</sub>-oder  
 -CONHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.

25

4. Verbindungen nach Anspruch 1, worin X, Y, Q<sup>1</sup> und Q<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und Z eine Gruppe der Formel -NHCH<sub>2</sub>-, -NHCH(CH<sub>3</sub>)-, -NHCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-, NHCH(COO-Isobutyl)-, -NHCH(CO-Val)-, -NHCH(CO-Phe)-, -NHCH(CO-Tyr)-, -NHCH(CO-Ser-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -NHCH(CO-Leu-O-Isopropyl)-, -NHCH(CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>)-, -NHCH(CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-COOH)-, -NHCH(CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>2</sub>COOH)-, -NHCH(CONH<sub>2</sub>)- oder -NHCH(Pyrrolidinoyl)- ist.

30

5. Verbindungen nach Anspruch 2 aus der Gruppe der folgenden:  
 N-[N-[4-(p-Amidinobenzamido)butyryl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-L-valin,  
 N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]- $\beta$ -alanin und insbesondere  
 N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-3-phenyl-L-alanin.

35

6. Verbindungen nach Anspruch 2 aus der Gruppe der folgenden:  
 N-[N-[N-(1-Amidino-4-piperidinylcarbonyl)- $\beta$ -alanyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-3-phenyl-L-alanin  
 N-[N-[N-(p-Amidinophenylacetyl)- $\beta$ -alanyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-3-phenyl-L-alanin  
 N-[N-[4-(p-Amidinophenylcarbamoyl)butyryl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-3-phenyl-L-alanin  
 N-[N-[(p-Amidinophenylcarbamoyl)acetyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-3-phenyl-L-alanin  
 rac-N-[1-(p-Amidinobenzoyl)-3-piperidinylcarbonyl]- $\beta$ -alanin  
 N-[4-(p-Amidinobenzamido)butyryl]- $\beta$ -alanin und  
 N-[(DL)-N-(p-Amidinobenzoyl)-3-phenyl- $\beta$ -alanyl]- $\beta$ -alanin.

45

7. Verbindungen nach Anspruch 1 aus der Gruppe der folgenden:  
 N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-L-leucinisopropylester,  
 N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-L-valin,  
 N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-3-(p-hydroxyphenyl)-L-alanin,  
 N-[N-[5-(p-Amidinobenzamido)valeryl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-3-phenyl-L-alanin,  
 N-[5-(p-Amidinobenzamido)valeryl]-L- $\alpha$ -asparaginsäureisobutylester,  
 N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-L-serinäthylester und  
 N-[N-[(R)-1-(p-Amidinobenzoyl)-3-pyrrolidinyl]carbonyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-3-phenyl-L-alanin.

50

8. Verbindungen nach Anspruch 1 aus der Gruppe der folgenden:  
 N,N'-[[S)-(p-Amidinobenzamido)äthyl]en]dicarbonyl]di- $\beta$ -alanin,  
 N2-(p-Amidinobenzoyl)-N4-(2-carboxyäthyl)-L-asparagin,  
 N-[5-(p-Amidinobenzamido)valeryl]- $\beta$ -alanin,

55



rac-N-[[1-[3-(1-Amidino-4-piperidinyl)propionyl]-3-piperidinyl]carbonyl]- $\beta$ -alanin,  
 N-[(S)-1-(p-Amidinobenzoyl)-2-pyrrolidinyl]acetyl]- $\beta$ -alanin,  
 (S)-3-[[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]amino-3-[(p-methoxyphenäthyl)carbamoyl]propionsäure,  
 N-[(R)-1-(p-Amidinobenzoyl)-3-pyrrolidinyl]carbonyl]- $\beta$ -alanin,  
 5 N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-2-methyl- $\beta$ -alanyl]-L-asparaginsäure- $\alpha$ -amid,  
 N-[N-(p-Amidinophenyl)acetyl]- $\beta$ -alanyl]- $\beta$ -alanin,  
 rac-N-[[1-(p-Amidinophenyl)acetyl]-3-piperidinyl]carbonyl]- $\beta$ -alaninbenzylester,  
 rac-N-[[1-[(p-Amidinophenyl)acetyl]-3-piperidinyl]carbonyl]- $\beta$ -alanin,  
 N-[N-[N-[3-(1-Amidino-4-piperidinyl)propionyl]- $\beta$ -alanyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-3-phenyl-L-alanin,  
 10 (S)- $\beta$ -[[DL-N-(p-Amidinobenzoyl)-3-methyl- $\beta$ -alanyl]amino]- $\gamma$ -oxo-1-pyrrolidinbuttersäure,  
 DL-N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-3-methyl- $\beta$ -alanin,  
 N-[DL-N-(p-Amidinobenzoyl)-2-phenyl- $\beta$ -alanyl]- $\beta$ -alanin,  
 DL-N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-2-methyl- $\beta$ -alanin,  
 DL-N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-2-phenyl- $\beta$ -alanin,  
 15 p-[2-[[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]amino]äthyl]benzoesäure,  
 DL-N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-3-phenyl- $\beta$ -alanin,  
 p-[2-[[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]amino]äthyl]phenoxy]essigsäure,  
 1-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-4-piperidinessigsäure,  
 4-[N-(p-Amidinobenzoyl)- $\beta$ -alanyl]-1-piperazinessigsäure und N-[N-[N-[(5-Amidino-2-pyridyl)-  
 20 carbonyl]- $\beta$ -alanyl]-L- $\alpha$ -aspartyl]-3-phenyl-L-alanin.

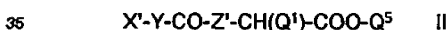
#### 9. Essigsäurederivate der Formel



25 worin X' in 4-Stellung durch eine gegebenenfalls geschützte Amidinogruppe substituiertes Phenyl oder  
 4-Piperidinyl ist, und Y, Z, Q<sup>1</sup> und Q<sup>2</sup> die gleiche Bedeutung wie in Anspruch 1 haben, wobei das  
 Molekül mindestens eine leicht spaltbare Estergruppe oder geschützte Amidinogruppe enthält.

30 10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1-8 zur Verwendung als pharmazeutische Wirkstoffe.

11. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man  
 a) aus einer Verbindung der Formel



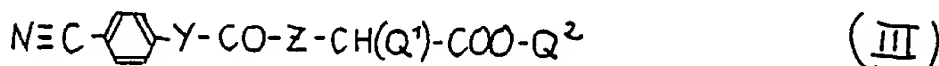
worin

Q<sup>1</sup> und Y die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

X' in 4-Stellung durch eine gegebenenfalls geschützte Amidinogruppe substituiertes  
 40 Phenyl oder 4-Piperidinyl ist, und

Z' bzw. Q<sup>5</sup> die gleiche Bedeutung wie Z bzw. Q<sup>2</sup> im Anspruch 1 haben,  
 zumindest eine Schutzgruppe abspaltet, oder

b) in einem Nitril der Formel



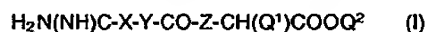
50 die Nitrilgruppe in die Amidinogruppe überführt, und gewünschtenfalls eine Verbindung der Formel I  
 in ein physiologisch verträgliches Salz überführt oder ein Salz einer Verbindung der Formel I in die  
 freie Säure oder Base überführt.

12. Pharmazeutische Präparate, insbesondere für die Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, die  
 55 durch die Bindung von adhäsiven Proteinen an Blutplättchen, sowie durch die Blutplättchenaggregation  
 und die Zell-Zell-Adhäsion verursacht sind, enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 als  
 Wirkstoff.

13. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch die Bindung von adhäsiven Proteinen an Blutplättchen, sowie durch die Blutplättchenaggregation und die Zell-Zell-Adhäsion verursacht sind, insbesondere zur Behandlung oder Prophylaxe von Blutplättchentromben, Thrombose, Hirnschlag, Herzinfarkt, Entzündung oder Arteriosklerose, oder als Antitumor-Mittel oder als Mittel für die Wundheilung.

# Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: GR and ES

## 1. Verfahren zur Herstellung der Essigsäurederivate der Formel



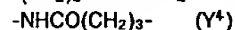
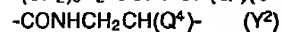
worin

Q<sup>1</sup> Wasserstoff, Methyl oder Phenyl,

Q<sup>2</sup> Wasserstoff, Phenyl-nieder-alkyl oder unter physiologischen Bedingungen spaltbares nieder-Alkyl,

X 1,4-Phenylen, 2,5- oder 3,6-Pyridylen oder über das C-Atom in 4-Stellung an die Gruppe Y gebundenes 1,4-Piperidinylen,

Y eine Gruppe der Formel



oder



Q<sup>3</sup> Wasserstoff, Methyl, Phenyl, -COOH, -COO-nieder-Alkyl, -CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COOH oder -CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-COO-nieder-Alkyl,

Q<sup>4</sup> Wasserstoff, Methyl oder Phenyl,

Z eine 1,4-Piperazinylen-Gruppe, eine über das N-Atom in 1-Stellung an die CO-Gruppe gebundene 1,4-Piperidinylen-Gruppe oder eine Gruppe der Formel

-NHCH(R<sup>1</sup>)- oder -NHCH(COR<sup>2</sup>)-

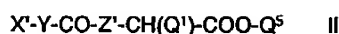
R<sup>1</sup> Wasserstoff, Methyl, Phenyl oder -COO-nieder-Alkyl,

R<sup>2</sup> der Rest einer über die Aminogruppe gebundenen  $\alpha$ -Aminocarbonsäure oder eines Esters oder Amids davon, oder eine Gruppe der Formel -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-Ar, oder -CO-R<sup>2</sup> eine gegebenenfalls mono- oder di-nieder-alkylierte Carbamoylgruppe oder eine Pyrrolidinoyl- oder Piperidinoylgruppe,

Ar Phenyl oder durch nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, -COOH, -COO-nieder-Alkyl, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-COOH, O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-COO-nieder-Alkyl, -CONH<sub>2</sub>, -CONH-nieder-Alkyl, -CON(nieder-Alkyl)<sub>2</sub>, Pyrrolidinoyl oder Piperidinoyl substituiertes Phenyl ist,

sowie Hydrate oder Solvate und physiologisch verwendbare Salze davon, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) aus einer Verbindung der Formel

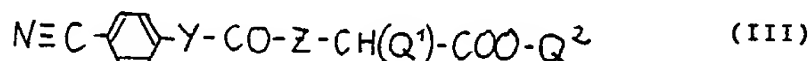


worin

Q<sup>1</sup> und Y die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung hat,

X' in 4-Stellung durch eine gegebenenfalls geschützte Amidinogruppe substituiertes Phenyl oder 4-Piperidinyll ist, und

Z' bzw. Q<sup>5</sup> die gleiche Bedeutung wie Z bzw. Q<sup>2</sup> im Anspruch 1 haben, zumindest eine Schutzgruppe abspaltet, oder  
b) in einem Nitril der Formel



die Nitrilgruppe in die Amidinogruppe überführt, und gewünschtenfalls eine Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt oder ein Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Säure oder Base überführt.

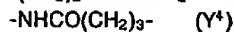
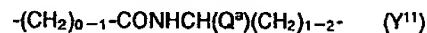
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel



worin

X 1,4-Phenylen oder über das C-Atom in 4-Stellung an die Gruppe Y<sup>a</sup> gebundenes 1,4-Piperidinylen,

Y<sup>a</sup> eine Gruppe der Formel



oder



Q<sup>a</sup> Wasserstoff oder Phenyl,

R<sup>11</sup> Wasserstoff oder -CO-R<sup>22</sup>,

R<sup>22</sup> der Rest einer über die Aminogruppe gebundenen  $\alpha$ -Aminocarbonsäure oder eines Esters

oder Amids davon,

Q<sup>21</sup> Wasserstoff oder unter physiologischen Bedingungen spaltbares nieder-Alkyl ist, sowie Hydrate oder Solvate und physiologisch verwendbare Salze davon, herstellt.

- 5 3. Verfahren nach Anspruch 1, worin X, Z, Q<sup>1</sup> und Q<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und Y eine Gruppe der Formel Y<sup>1</sup> ist, insbesondere eine solche der Formel

-CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2-4</sub>-,  
-CH<sub>2</sub>CONH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-,  
10 -CONHCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)CH<sub>2</sub>-,  
-CONHCH(CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH)CH<sub>2</sub>-,  
-CONHCH(COOH)CH<sub>2</sub>-oder  
-CONHCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.

15

4. Verfahren nach Anspruch 1, worin X, Y, Q<sup>1</sup> und Q<sup>2</sup> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben und Z eine Gruppe der Formel -NHCH<sub>2</sub>-, -NHCH(CH<sub>3</sub>)-, -NHCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)-, -NHCH(COO-Isobutyl)-, -NHCH(CO-Val)-, -NHCH(CO-Phe)-, -NHCH(CO-Tyr)-, -NHCH(CO-Ser-OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-, -NHCH(CO-Leu-O-iso-propyl)-, -NHCH(CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>3</sub>)-, -NHCH(CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-COOH)-, -NHCH(CONHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-OCH<sub>2</sub>COOH)-, -NHCH(CONH<sub>2</sub>)- oder -NHCH(Pyrrolidinoyl)- ist.

5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen aus der Gruppe der folgenden herstellt:

25 N-[N-[4-(p-Amidinobenzamido)butyryl]-L-α-aspartyl]-L-valin,  
N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-β-alanin und insbesondere  
N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin.

6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen aus der Gruppe der folgenden herstellt:

30 N-[N-[N-(1-Amidino-4-piperidinyldicarbonyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin  
N-[N-[N-(p-Amidinophenylacetyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin  
N-[N-[4-(p-Amidinophenylcarbamoyl)butyryl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin  
N-[N-[(p-Amidinophenylcarbamoyl)acetyl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin  
35 rac-N-[1-(p-Amidinobenzoyl)-3-piperidinyldicarbonyl]-β-alanin  
N-[4-(p-Amidinobenzamido)butyryl]-β-alanin und  
N-[(DL)-N-(p-Amidinobenzoyl)-3-phenyl-β-alanyl]-β-alanin.

7. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen aus der Gruppe der folgenden herstellt:

40 N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-L-leucinisopropylester,  
N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-L-valin,  
N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-3-(p-hydroxyphenyl)-L-alanin,  
N-[N-[5-(p-Amidinobenzamido)valeryl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin,  
45 N-[5-(p-Amidinobenzamido)valeryl]-L-α-asparaginsäure-isobutylester,  
N-[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-L-serinäthylester und  
N-[N-[(R)-1-(p-Amidinobenzoyl)-3-pyrrolidinyl]carbonyl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin.

8. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen aus der Gruppe der folgenden herstellt:

50 N,N'-[[[(S)-(p-Amidinobenzamido)äthylendicarbonyl]di-β-alanin,  
N2-(p-Amidinobenzoyl)-N4-(2-carboxyäthyl)-L-asparagin,  
N-[5-(p-Amidinobenzamido)valeryl]-β-alanin,  
rac-N-[[1-[3-(1-Amidino-4-piperidinyldicarbonyl)-3-piperidinyldicarbonyl]-β-alanin,  
55 N-[[[(S)-1-(p-Amidinobenzoyl)-2-pyrrolidinyl]acetyl]-β-alanin,  
(S)-3-[[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]amino-3-[(p-methoxyphenyläthyl)carbamoyl]propionsäure,  
N-[(R)-1-(p-Amidinobenzoyl)-3-pyrrolidinyl]carbonyl]-β-alanin,  
N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-2-methyl-β-alanyl]-L-asparaginsäure-α-amid,

N-[N-[(p-Amidinophenyl)acetyl]-β-alanyl]-β-alanin,  
 rac-N-[[[1-(p-Amidinophenyl)acetyl]-3-piperidiny]-carbonyl]-β-alaninbenzylester,  
 rac-N-[[1-(p-Amidinophenyl)acetyl]-3-piperidiny]-carbonyl]-β-alanin,  
 N-[N-[N-[3-(1-Amidino-4-piperidiny)propionyl]-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin,  
 5 (S)-β-[DL-N-(p-Amidinobenzoyl)-3-methyl-β-alanyl]amino]-γ-oxo-1-pyrrolidinbuttersäure,  
 DL-N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-3-methyl-β-alanin,  
 N-[DL-N-(p-Amidinobenzoyl)-2-phenyl-β-alanyl]-β-alanin,  
 DL-N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-2-methyl-β-alanin,  
 DL-N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-2-phenyl-β-alanin,  
 10 p-[2-[[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-amino]äthyl]benzoesäure,  
 DL-N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-3-phenyl-β-alanin,  
 [p-[2-[[N-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-L-α-aspartyl]amino]äthyl]phenoxy]essigsäure,  
 1-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-4-piperidinessigsäure,  
 4-[N-(p-Amidinobenzoyl)-β-alanyl]-1-piperazinessigsäure und N-[N-[N-[(5-Amidino-2-pyridyl)-  
 15 carbonyl]-β-alanyl]-L-α-aspartyl]-3-phenyl-L-alanin.

9. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten, insbesondere für die Behandlung oder  
 Prophylaxe von Krankheiten, die durch die Bindung von adhäsiven Proteinen an Blutplättchen, sowie  
 durch die Blutplättchenaggregation und die Zell-Zell-Adhäsion verursacht sind, dadurch gekennzeich-  
 20 net, dass man eine Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 in eine galenische Darreichungsform bringt.

10. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behand-  
 lung oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch die Bindung von adhäsiven Proteinen an Blutplätt-  
 chen, sowie durch die Blutplättchenaggregation und die Zell-Zell-Adhäsion verursacht sind, insbeson-  
 25 dere zur Behandlung oder Prophylaxe von Blutplättchenthromben, Thrombose, Hirnschlag, Herzinfarkt,  
 Entzündung oder Arteriosklerose, oder als Antitumor-Mittel oder als Mittel für die Wundheilung.

#### 11. Essigsäurederivate der Formel

30  $X'-Y-CO-Z-CH(Q^1)-COOQ^2 \quad II'$

worin X' in 4-Stellung durch eine gegebenenfalls geschützte Amidinogruppe substituiertes Phenyl oder  
 4-Piperidiny ist, und Y, Z, Q<sup>1</sup> und Q<sup>2</sup> die gleiche Bedeutung wie in Anspruch 1 haben, wobei das  
 Molekül mindestens eine leicht spaltbare Estergruppe oder geschützte Amidinogruppe enthält.